· 全国高等医药教材建设研究会规划教材
· 卫生部规划教材 · 全国高等学校教材
· 供药学类专业用

# 有机化学

第5版

主编 倪沛洲

人民卫生出版社

供药学类专业用

1. 药学导论
2. 医学导论
3. 高等数学（第3版）
4. 医药数理统计方法（第3版）
5. 物理学（第4版）
6. 物理化学（第5版）
7. 无机化学（第4版）
8. 分析化学（第5版）
**9. 有机化学（第5版）**
10. 人体解剖生理学（第4版）
11. 微生物学与免疫学（第5版）
★12. 生物化学（第5版）
13. 药理学（第5版）
★14. 药物分析（第5版）
15. 药用植物学与生药学（第4版）
16. 药物毒理学
17. 临床药物治疗学
18. 药物化学（第5版）
★19. 药剂学（第5版）
★20. 天然药物化学（第4版）
21. 中医药学概论（第5版）
★22. 药事管理学（第3版）
23. 药学分子生物学（第2版）
24. 生物药剂学与药物动力学（第2版）
25. 药学英语（第2版）

★为普通高等教育“十五”国家级规划教材

责任编辑 兰 南
封面设计 赵京津
版式设计 盖 伟
责任校对 吴小翠
潘 爽



ISBN 7-117-05613-4
定 价：43.00元

全国高等学校教材

·供药学类专业用·

# 有机化学

第 5 版


主 编 倪沛洲

编 者

王礼琛（中国药科大学）

宋宏锐（沈阳药科大学）

吴秋业（上海第二军医大学）

张佩瑛（北京医科大学）

孟昭力（山东大学）

罗 智（华中科技大学）

郭 丽（四川大学）

薛德钧（江西中医学院）

倪沛洲（中国药科大学）



人民卫生出版社

**图书在版编目（CIP）数据**

有机化学/倪沛洲主编．—5 版．—北京：人民卫生出版社，2003

ISBN 7－117－05613－4

Ⅰ．有…　Ⅱ．倪…　Ⅲ．有机化学－医学院校－教材　Ⅳ．O62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 051099 号

**有 机 化 学**

第 5 版

**主　　编**：倪 沛 洲
**出版发行**：人民卫生出版社(中继线 67616688)
**地　　址**：(100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
**网　　址**：http：//www．pmph．com
**E－mail**：pmph＠pmph．com
**印　　刷**：北京人卫印刷厂(天运)
**经　　销**：新华书店
**开　　本**：850×1168　1/16　　**印张**：36
**字　　数**：879 千字
**版　　次**：1978 年 12 月第 1 版　2003 年 8 月第 5 版第 30 次印刷
**标准书号**：ISBN 7－117－05613－4/R·5614
**定　　价**：43.00 元





## 全国高等学校药学类专业

# 第五轮规划教材修订说明

卫生部全国高等学校药学类专业教材于1979年出版第一轮，1987年、1993年，1998年进行了三次修订，为我国培养了大批的药学专业人才。为适应我国高等药学教育的改革和发展，现根据全国高等医药教材建设研究会、卫生部教材办公室关于“药学专业第五轮教材修订意见”的精神，在第四轮的基础上进行了修订。该轮教材在编写前经过了药学专业教材评审委员会各位专家的反复论证，从教材种类到每门教材所要达到的目标，都进行了认真讨论。最后决定本轮教材要紧扣药学专业本科教育，以培养能承担药房、药检、药物流通及药事管理工作的药师为主的目标，与国内现行的执业药师制度接轨的原则进行编写。主编及编写人员坚持“三基”（基本理论、基本知识、基本技能）、“五性”（思想性、科学性、先进性、启发性、适用性）原则，取材适当，内容阐述循序渐进，既要保证教材的水平和质量，又要使学生能够更容易地达到培养目标和要求。

应该指出，药学类专业教材从第一轮起一直在彭司勋院士关心与领导下进行编写出版，他为教材建设付出许多努力也作出很大贡献，建立了严格、认真、科学的好传统。

该套教材继承和发扬了规划教材的良好传统，编写、编辑过程中管理严格，在教材质量上也有了很大提高。

该套教材可供药学及相关专业选用。本轮教材共25种，其中修订16种，新编3种：《药学导论》、《药物毒理学》、《临床药物治疗学》；合并1种：《药用植物学与生药学》第4版；沿用上版教材4种：《高等数学》第3版、《医药数理统计方法》第3版、《人体解剖生理学》第4版、《药学英语》第2版；《医学导论》与基础医学专业共用，具体教材书目如下：

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | 药学导论 | 主　编 | 毕开顺 |
| 2 | 医学导论 | 主　编 | 文历阳 |
| 3 | 高等数学(第3版) | 主　编 | 毛宗秀 |
| 4 | 医药数理统计方法(第3版) | 主　编 | 刘定远 |
| 5 | 物理学(第4版) | 主　编 | 舒辰慧 |
| 6 | 物理化学(第5版) | 主　编 | 侯新朴 |
| | | 副主编 | 詹先成 |
| 7 | 无机化学(第4版) | 主　编 | 许善锦 |
| | | 副主编 | 姜凤超 |
| 8 | 分析化学(第5版) | 主　编 | 李发美 |
| 9 | 有机化学(第5版) | 主　编 | 倪沛洲 |
| 10 | 人体解剖生理学(第4版) | 主　编 | 龚茜玲 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11 | 微生物学与免疫学(第 5 版) | 主　编 | 沈关心 |
| ★12 | 生物化学(第 5 版) | 主　编 | 吴梧桐 |
| 13 | 药理学(第 5 版) | 主　编 | 李端 |
| | | 副主编 | 殷明 |
| ★14 | 药物分析(第 5 版) | 主　编 | 刘文英 |
| 15 | 药用植物学与生药学(第 4 版) | 主　编 | 郑汉臣　蔡少青 |
| 16 | 药物毒理学 | 主　编 | 楼宜嘉 |
| 17 | 临床药物治疗学 | 主　编 | 姜远英 |
| | | 副主编 | 李俊 |
| 18 | 药物化学(第 5 版) | 主　编 | 郑虎 |
| ★19 | 药剂学(第 5 版) | 主　编 | 崔福德 |
| ★20 | 天然药物化学(第 4 版) | 主　审 | 姚新生 |
| | | 主　编 | 吴立军 |
| | | 副主编 | 吴继洲 |
| 21 | 中医药学概论(第 5 版) | 主　编 | 王建 |
| ★22 | 药事管理学(第 3 版) | 主　编 | 吴蓬 |
| 23 | 药学分子生物学(第 2 版) | 主　编 | 史济平 |
| 24 | 生物药剂学与药物动力学(第 2 版) | 主　编 | 梁文权 |
| 25 | 药学英语(第 2 版) | 主　编 | 胡廷熹 |

**其中标有星号的为普通高等教育“十五”国家级规划教材。以上教材均由人民卫生出版社出版。**

全国高等医药教材建设研究会
卫生部教材办公室
2003 年 5 月



# 全国高等学校药学专业教材第三届评审委员会

**主 任 委 员** 郑 虎

**副主任委员** 毕开顺

**委员**（以姓氏笔画为序）

刘俊义 吴继洲 吴梧桐

吴满平 张志荣 姜远英

徐文方 曾 苏

**秘书** 徐 正



# 前　言

本书根据四年制本科药学专业的培养目标，21 世纪对高等药学人才的要求编写而成的，并根据第四版教学过程中的体会进行了一些改进。

在内容上，第一章至十四章以四版为基础，进行了适当的增删，并对章节顺序作了一些变动。例如，将醇和醚列为第五章，列在卤烃的后面。这是因为这几类化合物在结构、反应类型和反应机理方面有一定的相似之处并便于学生相互联系和比较，有利于培养学生建立从结构和反应机理来理解并掌握反应内容的基本思想和方法。四版中的第七章脂环烃的有关内容分散在第二章的烷烃和环烷烃以及第五章的烯烃中。立体化学基础仍立为第三章，主要讨论立体异构体。原该章中关于对映异构的合成和化学是十分重要的，为便于学生的理解和吸收，将此部分内容分散在相关章节中讨论。考虑到周环反应在有机理论中的重要性，本版又重新写了周环反应，列为第十五章。

21 世纪是生命科学主导的世纪，通过有机化学的教学，不仅要让学生了解有机化学在药学学科中的重要性，还要认识与生命科学的密切关系。为此，增加了与人体有关的有机化学基础知识，多官能团在复杂生物分子中的化学及相互影响。我们将四版中糖、萜甾和生物体内的有机化学简介扩增为：氨基酸、多肽、蛋白质和酶的化学（简介），糖类，核酸和辅酶的化学（简介）及类脂四章（第 16-19 章）。例如：把四版中作为一节内容的氨基酸、多肽和蛋白质扩增为一章，并将具有生物活性的酶列入此章。因为，酶不仅是生物催化剂，在未来的药物合成中，酶促反应将越来越重要。类脂是第五版中新立的一章，它以第四版萜类和甾族化合物的内容为基础，将油脂内容并入此章，并将与生物膜有关的磷脂作了必要的补充。

为适应培养各方面人才的需要，本书在进一步突出“三基”的同时，还介绍在一些相关领域的新发展，如蛋白质和萜的生物合成等，通过这些例子让学生了解生物全成和有机化学的密切关系。这些内容都作为扩展性知识，一般用小字打印，给学有余力的学生参考和自学。我们还写了一些著名化学家（他们中的大多数获过诺贝尔奖）的传记，供学生阅读。以培养学生对事业的热爱和开拓创新精神。本书还增加各类有机化合物的英文系统命名和增加了英文人名反应的索引，供读者参考。

本书还有配套辅导教材《有机化学学习指导》，内容包括：各章的内容提要，例题解析，习题和练习题及参考答案。

参加本书编写的有中国药科大学倪沛洲教授（主编并编写第一和第二章）、北京大学药学院张佩瑛教授（编写第十六、十七、十八和十九章）、中国药科大学王礼琛教授（编写第九章）、江西中医学院的薛德钧教授（编写第六和第七章）、沈阳药科大学宋宏锐教授（编写第四和第五章）、山东大学药学院孟昭力副教授（编写第十一和第十二章）、四川大学药学院郭丽副教授（编写第十四和第十五章）、华中科技大学药学院罗智副教授（编写第十和第十三章）和上海第二军医大学药学院吴秋业副教授（编写第三和第八章）。

限于我们的水平和时间仓促，书中难免有很多不妥之处，敬请使用本书的师生和广大读者批评指正。

**编　者**

二〇〇三年五月



# 目　　录

**第一章　绪论**…………1
一、有机化合物和有机化学…………1
二、有机化合物的结构…………2
三、有机化合物的结构测定…………15
四、有机化合物的分类和构造式的表示…………27
五、有机酸碱的概念…………30

**第二章　烷烃和环烷烃**…………36
第一节　烷烃…………36
一、同系列和构造异构…………36
二、命名…………38
三、结构…………42
四、构象…………43
五、物理性质…………46
六、化学反应…………50
第二节　环烷烃…………63
一、分类和命名…………63
二、同分异构…………64
三、物理性质和化学反应…………66
四、结构…………67
五、构象…………70

**第三章　立体化学基础**…………75
一、平面偏振光及比旋光度…………75
二、对映体异构和手性…………77
三、分子的对称性和手性…………78
四、含一个手性碳原子的化合物…………81
五、含两个手性碳原子的化合物…………88
六、外消旋体的拆分…………92
七、取代环烷烃的立体异构…………93

八、构象异构和构型异构……98
九、烷烃卤代反应的立体化学……99

第四章　卤代烷……102
一、分类和命名……102
二、结构……104
三、物理性质……105
四、化学反应……107

第五章　醇和醚……133
第一节　醇……133
一、分类和命名……133
二、结构和物理性质……135
三、化学反应……138
四、制备……150
第二节　醚和环氧化合物……152
一、醚的分类与命名……152
二、醚的结构和物理性质……153
三、醚的化学反应……154
四、醚的制备……155
五、冠醚……156
六、环氧化合物……157
七、硫醇和硫醚……159

第六章　烯烃……161
一、结构……161
二、同分异构现象……162
三、命名……164
四、物理性质……166
五、化学反应……169
六、制备……185

第七章　炔烃和二烯烃……191
一、炔烃……191
二、二烯烃……202
三、卤乙烯型和卤丙烯型卤代烃……211
四、电性效应小结……213
五、富勒烯……215

第八章　芳烃……217

一、苯及其同系物……217
二、多环芳烃和非苯芳烃……243

第九章 羰基化合物……254
一、结构和命名……254
二、物理性质……256
三、化学反应……259
四、制备……285
五、不饱和醛、酮……286

第十章 酚、醌……292
第一节 酚……292
一、结构和命名……292
二、物理性质……294
三、化学反应……295
四、制备……306
第二节 醌……308
一、分类和命名……308
二、制备……309
三、对苯醌的反应……311

第十一章 羧酸和取代羧酸……316
一、分类和命名……316
二、物理性质……318
三、结构和酸性……321
四、化学反应……325
五、制备……333
六、取代羧酸……337

第十二章 羧酸衍生物……342
一、结构和命名……342
二、物理性质……344
三、化学反应……348
四、制备……362
五、乙酰乙酸乙酯……363
六、丙二酸二乙酯在合成上的应用……367
七、碳酸及原酸衍生物……368

第十三章 有机含氮化合物……372
一、硝基化合物……372

二、胺类……377
三、重氮化合物和偶氮化合物……400

第十四章 杂环化合物……407
一、分类和命名……407
二、六元杂环化合物……413
三、五元杂环化合物……433

第十五章 周环反应……446
一、电环化反应……447
二、环加成反应……454
三、σ迁移反应……459

第十六章 氨基酸、多肽、蛋白质和酶的化学（简介）……466
第一节 氨基酸……466
一、结构……466
二、酸碱性及分类……469
三、等电点……471
四、氨基酸的化学反应……472
第二节 多肽和蛋白质……473
一、多肽的命名……474
二、肽键的结构特点……474
三、肽的一级结构测定……475
四、蛋白质的结构层次……476
第三节 酶的化学（简介）……481
一、酶分子的结构特点……481
二、酶催化作用特点……482
三、与酶的高效性有关的因素……484

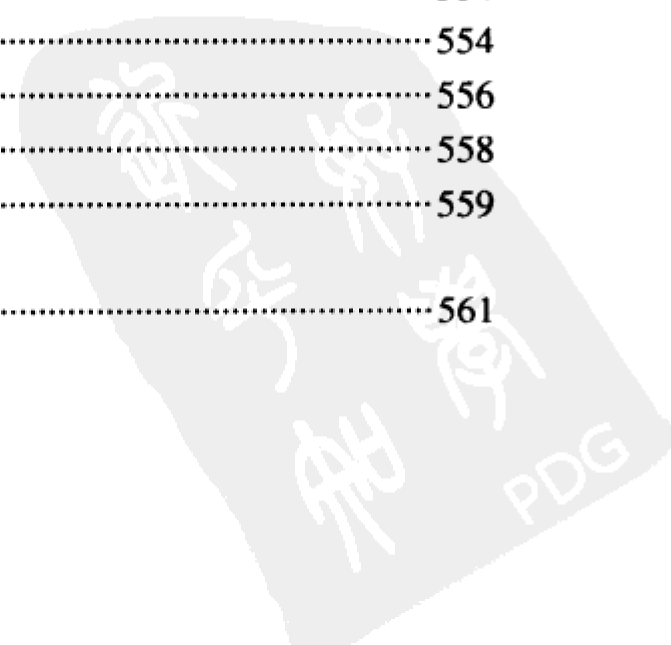
第十七章 糖类……485
第一节 单糖……485
一、开链结构及构型……486
二、环状结构及构象……488
三、化学反应……493
第二节 寡糖和多糖……500
一、双糖……500
二、多糖……503
第三节 扩展性知识……505
一、环糊精……505
二、糖脂……505

三、糖蛋白……507
四、糖与血型物质……507
五、化学糖生物学和糖类药物（简介）……508

**第十八章 核酸和辅酶化学（简介）**……512
第一节 核酸……512
一、分类……512
二、化学组成……513
三、理化性质……520
四、ATP（三磷酸腺苷）……522
五、扩展性知识……524
第二节 辅酶的化学（简介）……526
一、$NAD^+$……526
二、辅酶A和乙酰辅酶A……529
三、磷酸吡哆醛……530
四、硫胺素焦磷酸酯……533
五、硫辛酸……535

**第十九章 类脂**……538
第一节 油脂、磷脂和蜡……538
一、油脂……538
二、磷脂……540
三、蜡……543
四、磷脂与生物膜……543
第二节 萜类……544
一、结构……544
二、分类及代表性化合物……545
三、萜类的生物合成途径……551
第三节 甾族化合物……553
一、基本骨架……553
二、基本骨架的编号……554
三、命名……554
四、甾族化合物的构型和构象……556
五、甾族化合物的构象分析举例……558
六、胆固醇（胆甾醇）……559

**附录 人名索引**……561



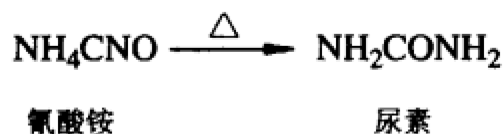
# 1 第一章 绪论

## 一、有机化合物和有机化学

有机化合物（organic compound）都含碳元素，是碳的化合物。绝大多数有机化合物还含氢，有的还含氮、氧、硫和卤素等元素。有机化学就是研究有机化合物的结构、性质、合成、反应机理和碳化合物间相互转变规律的一门学科。

对有机化合物的认识和对其他事物的认识一样，逐渐由浅入深，由表及里。人们在生活和生产实践中，早已使用着各种有机化合物，最初从动植物中提取和加工得到各种有用的物质，如糖、酒、染料和药物等。18 世纪末已得到了许多纯的化合物，如酒石酸、尿酸和乳酸等。这些化合物与从矿物中得到的化合物相比，在性质上有明显差异，如对热不稳定，加热后易分解等。当时人们认为只有来自生物体，在“生命力”影响下产生的化合物才可能有这些特性。同时为区别这两类不同来源的化合物，把它们分别称为有机化合物和无机化合物。从此有了有机化合物和有机化学的名词。

在 19 世纪 20 年代韦勒（F. Wohler）用非生物体取得的物质氰酸铵合成了尿素。随后化学家们又陆续合成了不少有机化合物，从此打破了只能从有机体取得有机化合物的禁锢，促进了有机化学的发展，开辟了人工合成有机化合物的新时期。



$$NH_4CNO \xrightarrow{\triangle} NH_2CONH_2$$

氰酸铵　　　　尿素

19 世纪初随着测定物质组成方法的建立和发展，在测定许多有机化合物的组成中发现，它们都含有碳，是碳的化合物。可见有机化合物已不是原来的涵义，但已习惯使用，一直沿用至今。

有机化合物有千万种以上，它们的性质各异，千变万化，但大多数有机化合物有些共同的特点，绝大多数有机化合物可以燃烧，燃烧时碳化变黑，最后生成二氧化碳和水，这一特点可用来区别有机化合物和无机化合物；有机化合物在水中一般溶解度很小；固体有机化合物的熔点较低，一般在 300℃以下；有机化合物的反应速度较慢，并常伴有副反应，产物复杂，经分离提纯才能得纯的化合物。

练习题 1.1　从某有机反应液中分离出少量白色固体，其熔点高于 300℃。能否用一简单方法推测它是无机物还是有机物？

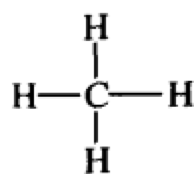
人类虽应用有机化合物由来已久，但有机化学作为一门学科还是从 19 世纪开始，随着一系列科学技术的进步，至今，有机化学已由实验性学科发展成实验、理论并重的学科，并发展了有机天然化学、物理有机化学、量子有机化学和有机合成化学等成熟的分支学科。同时，有机化学与数学、物理和生物学等学科相互渗透和交叉，孕育和形成了新的学科，如有机催化化学、生物有机化学和计算化学等。近二十年来有机化学步入了一个新的高速发展时期，新试剂和新反应的大量出现，特别是高选择性控制和不对称合成，如反应底物中手性诱导的不对称反应、手性催化剂的不对称反应，利用生物的不对称合成反应和新的拆分方法等是近年来发展最快的领域。21 世纪是生命科学的世纪，有机化学与生物学、物理学等学科密切配合，将促进生命科学的发展，有机化学在解决人类可持续发展和生命运动等问题中将发挥越来越重要的作用。在医药领域中，药物制备、质量控制、贮存、作用机制和体内代谢等方面都与有机化学密切有关，因此有机化学是药学类各专业的必修的基础课。

## 二、有机化合物的结构

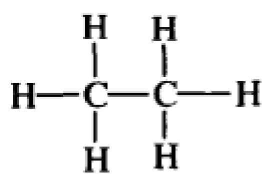
有机化合物的性质取决于结构，反之，从性质可推测化合物的结构，结构和性质的关系是有机化学的精髓。对有机化合物结构的研究是有机化学学科的重要内容之一。按现代观点，有机化合物的结构是指分子的组成、分子中原子相互结合的顺序和方式、价键结构、分子中电子云分布、三维结构和分子中原子或原子团之间相互影响等，这些认识是在长期研究有机化合物结构和性质中逐渐形成和发展起来的。

**（一）凯库勒结构理论**

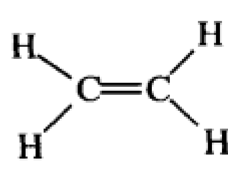
19 世纪初，通过元素定量分析等方法可知有机化合物的分子组成，但化学家们感到困惑的是分子中原子如何相互结合以及为何有同分异构现象等一系列问题。19 世纪后期凯库勒（A. Kekulé）在有关结构学说的基础上，提出了化合物分子中原子间相互结合的两个基本原则：有机化合物中碳原子为四价；碳原子除能与其它元素结合外，还可以和其它碳原子以单键、双键和叁键相互结合成碳链或碳环，并把一些化合物用化学式表示，如甲烷、乙烷、乙烯和环戊烷等。这些化学式代表了分子中原子的种类、数目和彼此结合的顺序和方式，称为 Kekule 结构式（这些结构式现称为构造式）。



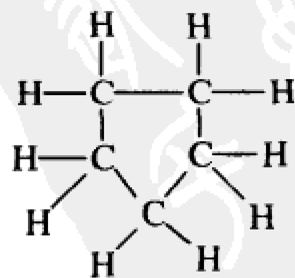
甲烷



乙烷

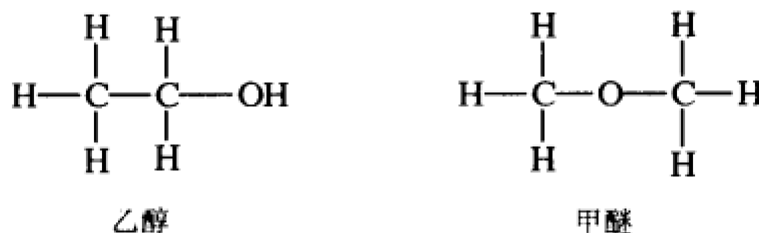


乙烯



环戊烷

不久古柏尔（A. Couper）亦独立地提出了类似的论点，这些论点对有机化学发展有特殊重要的意义，解决了分子中原子相互结合的顺序和方式的问题，并从理论上阐明了产生同分异构体（isomers）的原因，如 $C_2H_6O$ 有两个同分异构体，乙醇和甲醚，两者的差别在于分子中原子相互结合顺序不同，因此凯库勒结构理论在有机化学发展史上起了很大的推动作用。




练习题 1.2 写出下列化合物的可能的 Kekule 结构式。

（1）$C_3H_8O$ （2）$C_2H_7N$ （3）$C_3H_6O$ （4）$C_2H_4O_2$

**Friedrich August Kekulé Von Stradonitz**（凯库勒）（1829-1896），出生在德国的 Darmstadt,在 Giessen 大学开始学习建筑学,后改学化学。1852 年博士毕业后继续在巴黎深造。1856 年回到德国，在海德堡大学成为一名讲师。1858 年，被委派到比利时的 Ghent 大学，在那里他第一次提出了碳四价的理论。几乎同时古柏尔也独立发表了这个理论，并成为有机化学的奠基。1865 年已是化学教授的凯库勒搬到了波恩，同年他又发表了苯环结构的著名理论。由于他对化学的巨大贡献，凯库勒成为了他那时代的最具影响力的化学家之一。在伦敦化学协会的纪念凯库勒的文献中，他的颂扬者是这样评述的：现代有机化学的基础有四分之三是由凯库勒奠定的。

**Archibald Scott Couper**（古柏尔）（1831-1892），在十九和二十世纪的大部分岁月里，Couper 在有机结构领域几乎成为一名被遗忘的人物。Couper 出生在苏格兰的 Kirkillintoch，他从小是个勤奋的孩子，1852 年进入 Edinburgh（爱丁堡）大学，之前他一直在家里受教育。后来来到巴黎，在 Wurtz（伍茨）门下继续学习，这对 Couper 来说可能是个很好的机会，因为 Wurtz 是 Sorbonne 大学第一个有机化学教授，但这也可能是 Couper 长期未被关注的原因所在。在 Sorbonne 读书期间，Couper 提出：在碳化合物中碳是四价的，碳原子间可以成键。Kekule 因为这个思想得到了奖励和荣誉，Couper 也独立地提出了这个思想，但是以 Wurtz 的名义发表的。因为 Wurtz 要求他的学生在离开他的实验室前提出新的理论时要慎重考虑，最后 Couper 的论文比 Kekule 晚了一个月发表。Couper 还提出了有机化合物结构的简易表达方式，那就是用一个短线来表示结构式中的化学键。后来 Couper 在和 Kekule 争论谁对发展结构理论的基础概念更优先时失败了，他生命的最后三十年也就在无人关注下默默度过。

进入 20 世纪后，对有机化合物的立体结构有了初步认识，荷兰化学家范霍夫（J. H. Van't Hoff）和法国化学家贝尔（J. A. Le Bel）从某些化合物的旋光性提出了饱和碳原子的四面体结构（图 1-1（a））。在甲烷分子中，碳原子处在四面体的中心，四个氢原子处在四面体的四个顶

点上（图 1-1（b））。这一论点现可用杂化轨道理论给以解释。

### （二）化学键

Kekule 认为，分子中原子依靠“原子力”或称“接合力”连在一起，随着 20 世纪初原子学说的诞生，对原子间如何接合的问题有了新的认识，提出了新的理论，1916 年柯塞尔（W. Kossel）和路易斯（G. N. Lewis）提出了离子键和共价键的概念。他们认为元素的原子进行化学反应时，通过电子转移或共用电子对的方式达到稳定的惰性元素的电子构型，即最外层八个电子或二个电子。原子间通过电子转移产生正负离子，两者相互吸引所形成的化学键称为离子键（ionic bonds）。

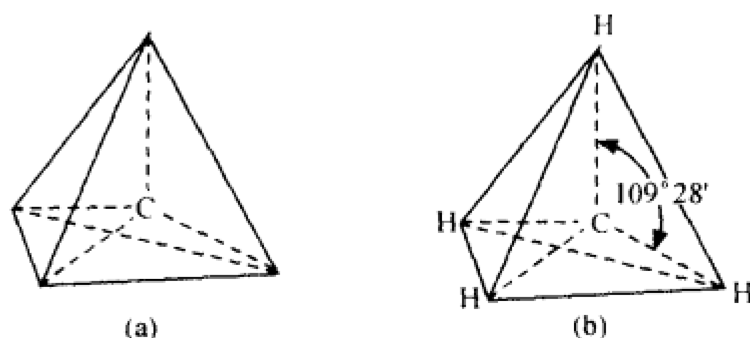
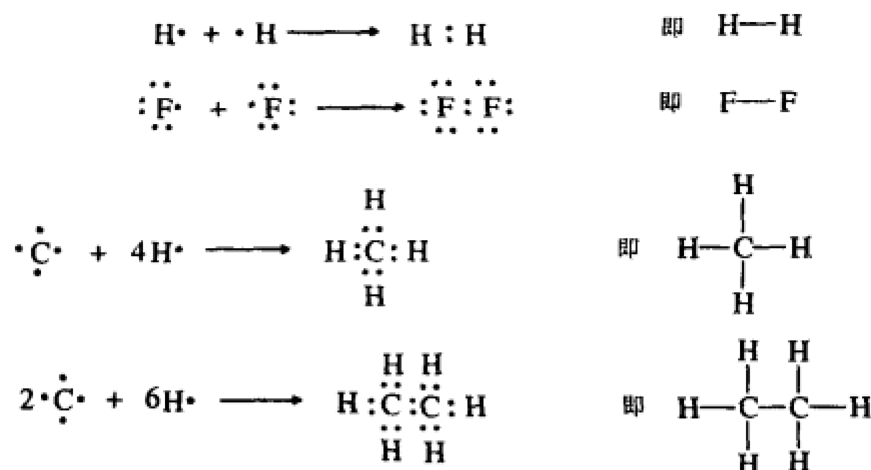



图 1-1

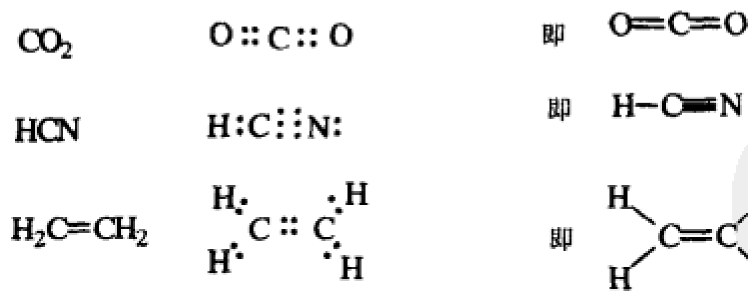
（a）碳原子的四面体结构　（b）甲烷分子的立体结构



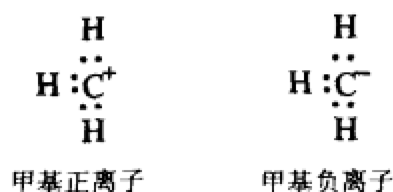
成键的两个原子各提供一个电子，通过共用一对电子相互结合的化学键称为共价键（covalent bonds）。



在有机化合物中大多数是共价键，这个概念首先由路易斯提出。上述用圆点表示电子的化学式称为 Lewis 式，下面再举几个具有重键分子的 Lewis 结构式。

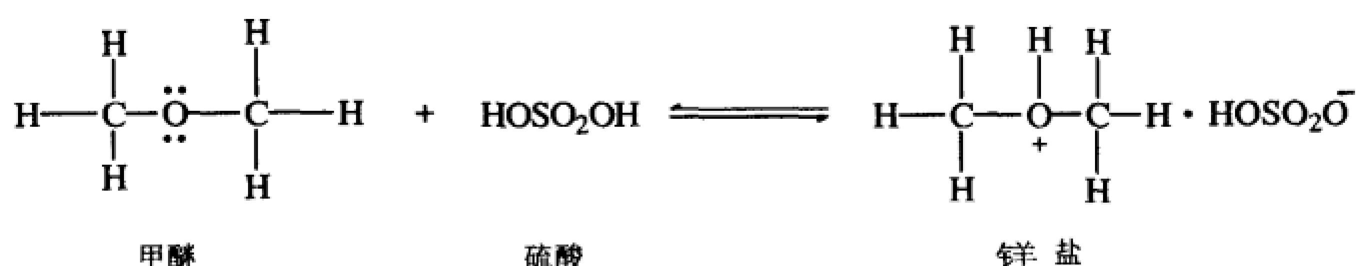


多原子的离子亦可写成 Lewis 结构式，如甲基正离子$[CH_3]^+$和甲基负离子$[CH_3]^-$

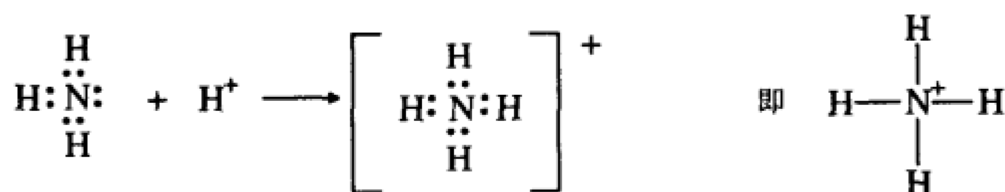


**Gilbert Newton Lewis**（路易斯）（1875-1946），路易斯是一位可以列入二十世纪化学巨人行列的美国物理化学家。他出生在 Massachusetts（马萨诸塞州）的 Weymouth（威姆士），大学就读于哈佛大学。在里兹堡和哥廷根大学做完博士后以后，他来到了麻省理工大学，在那里开始了热力学的研究。1912 年他作为一名化学教授来到 Berkeley（伯克利），在那里度过了剩余的职业生涯。1916 年 Lewis 首次发表关于共价键思想的文章。在 1923 年出版的《原子和分子的价键结构》这本著作中反映出了他在这方面的观点。同年他又出版了《化学物质的热力学和自由能》，这本和 M · Randaee（兰得尔）合著的著作很快成为物理化学的基准教材并影响了一代物理化学家。在 Lewis 的众多成就中还包括：首次分离到了氢的稳定重同位素—氘；在 1933 年制备了第一个纯正氘氧化物样品。不可思议的是，尽管他对化学具有重大和长久的贡献，而且他的很多学生都拿到了诺贝尔奖，但他本人从没得到过此种奖励。

书写路易斯结构式时要把所有的价电子都表示出来，不要忘记某些原子上的未共用电子对（unshared pair of electrons）。化合物的一些理化性质往往与未共用电子对有关。为了表明分子的某一特性，可只用圆点表示出与这一特性有关的电子对，而共价键的电子对用一短线表示，如醚类化合物能和酸形成𬭩盐是只与氧原子上的未共用电子对有关。




配位键 这是一种特殊的共价键，它的特点是：形成共价键的一对电子是由一个原子提供的。例如：氨分子与质子结合生成铵离子时，由氨分子中氮原子提供一对电子形成 N—H 共价键。



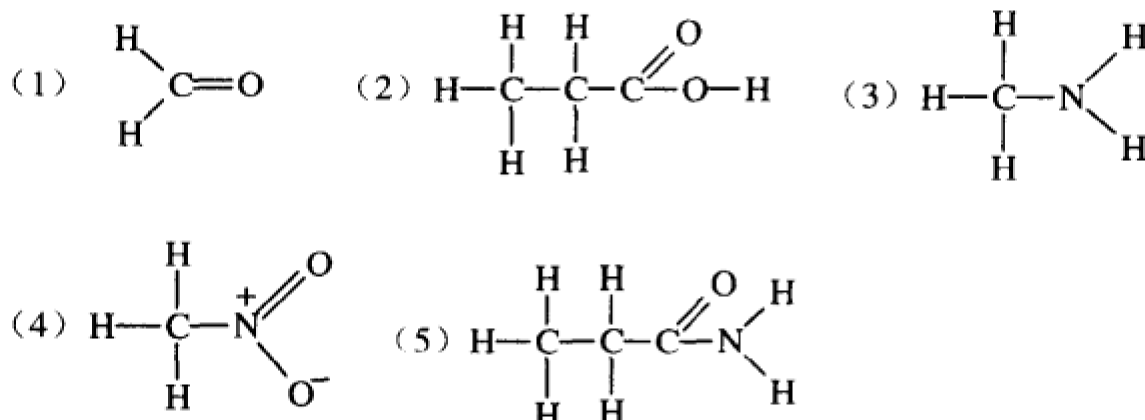

练习题 1.3 写出下列分子或离子的路易斯结构式。

（1）$R–NO_2$ （2）$NH_2^-$ （3）$H_3O^+$ （4）$CH_2Cl_2$

练习题 1.4 写出下列分子或离子的路易斯结构式，未共用电子对用黑圆点表示，共价键电子对用一短线表示。

（1）$[H_3CO]^+$ （2）$[H_3CO]^-$ （3）$CH_5N$ （4）$[C_2H]^-$

练习题 1.5　用黑点标出下列化合物构造式中的未共用电子对。



**（三）现代共价键理论**

路易斯价键理论使研究分子结构和化学键问题发展到一个新的阶段，它有助于了解有机化合物的结构与性质关系，但这个理论未能说明共价键是如何形成的，还有很多事实不能用此理论解释。随着量子力学的建立，化学家们用量子力学的观点来描述核外电子在空间的运动状态和处理化学键问题，建立了现代共价键理论。

1．原子轨道和电子云　现代价键理论认为，共价键是由成键电子所在的原子轨道重叠（overlap）形成的。电子在核外空间运动遵循量子力学规律，它在空间运动状态可用波函数Φ（习惯上称原子轨道）来描述。如图 1-2（a）表示氢原子 1*s* 轨道。图 1-3 为碳原子的三个 2*p* 轨道。

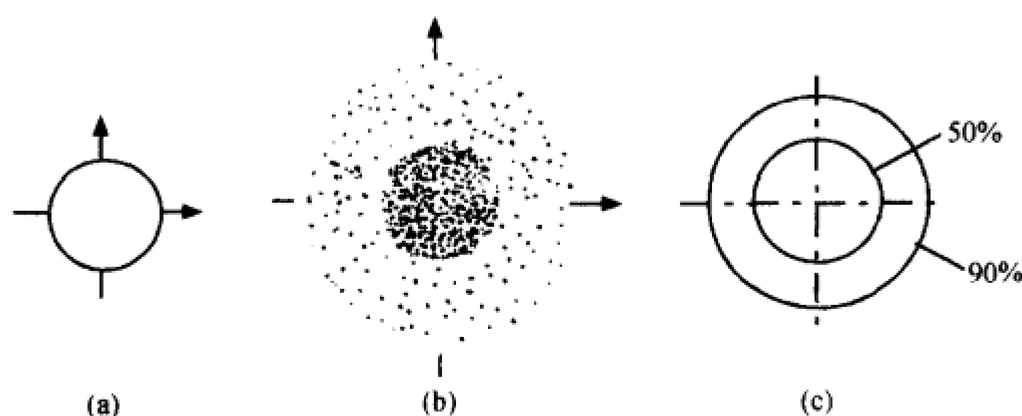



**图 1-2　1*s* 电子**

（a）1*s* 轨道　（b）1*s* 电子云　（c）1*s* 电子云界面图

*s* 轨道围绕原子核球形对称，不同电子层中的 *s* 轨道的能量不同，如其 1*s*<2*s*<3*s*。*p* 轨道是以通过原子核的直线为轴对称分布，三个 *p* 轨道能量相同，它们的对称轴相互垂直。不同电子层中 *p* 轨道的能量也随电子层数值的增加而升高，如 2*p*<3*p*<4*p*。在轨道图中的+和–表示波位相。

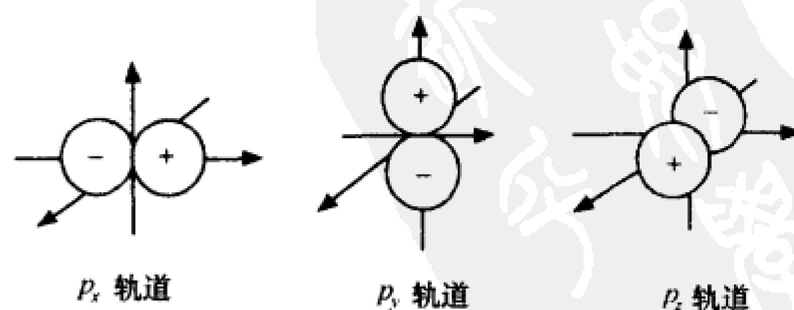



**图 1-3　2*p* 轨道及 2*p* 轨道的位相**

电子在核外空间运动是服从一定的统计学规律的，它在核外空间出现的几率密度与波函数平方（$\Phi^2$）成正比。电子云是形象化地描述电子在核外出现的几率密度。图 1-2（b）为氢原子的 1*s* 电子云，电子出现几率大的地方，在图中黑点较密，电子云密度较大。1-2（c）为 1*s* 电子云的界面图，电子在界面外出现的几率很小。可见电子云密度与离核的距离成反比，离核越近，电子云密度越高。电子云的形状与原子轨道类似，但电子云都是正值，在角度分布图中没有正负值。

2. 价键法　1927 年由德国化学家海德勒（W. Heiter）和伦敦（F. Londen）首先用量子力学的近似方法处理化学键问题，计算氢分子中共价键形成时体系的能量变化。结果表明，当各带一个单电子且自旋相反的两个氢原子相互接近到一定程度时，由于两个原子轨道的重叠，核间产生电子云密度较大的区域，吸引着两个原子核（图 1-4），使体系能量下降，形成稳定的氢分子，这种结合力就是共价键的本质。

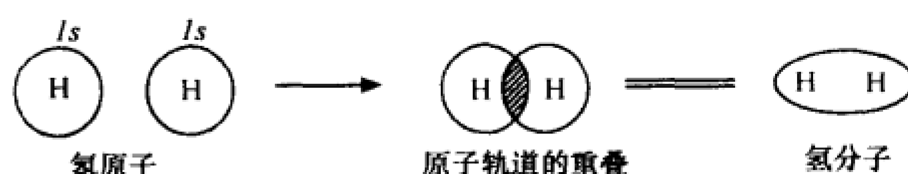



图 1-4　氢分子的形成

海德勒等建立的方法基本上是正确的，后来被鲍林（L.C.Pauling）等定性地推广到双原子和多原子分子，发展成为现代价键理论（Valence Bond Theory），称价键（VB）法或称电子配对法。20 世纪上半个世纪以来，价键法对有机理论的发展有很大的影响和作用，其基本要点是：

（1）形成共价键的两个电子，必须自旋方向相反（↑↓）。

（2）共价键有饱和性，元素原子的共价数等于该原子的未成对电子数。

（3）当形成共价键时，原子轨道重叠越多，形成的键越强，称最大重叠原理。因此，成键的两个原子轨道必须按一定方向重叠，以满足两个轨道最大程度的重叠，形成稳定的共价键，这就是共价键的方向性。如 *s* 轨道和 *p* 轨道重叠时沿着 *p* 轨道的对称轴重叠是最大重叠，不沿轨道对称轴重叠就不能达到最大重叠，见图 1-5。

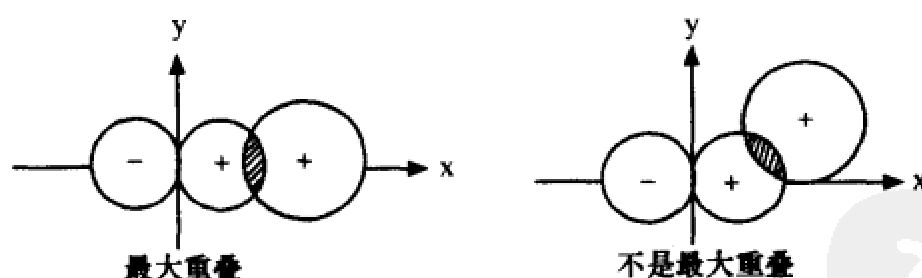



图 1-5　*s* 轨道和 $p_x$ 轨道的重叠

3. 杂化轨道理论　20 世纪 30 年代研究价键理论的杰出人物是鲍林，他对价键理论的重要贡献之一是杂化（hybrization）轨道理论。因碳原子的电子构型为 $1s^2 2s^2 2p_x^1 2p_y^1$，它只有两个未成对的电子，与有机化合物中碳原子呈四价和甲烷分子呈四面体结构（图 1-1（b））等事实不符，鲍林等又提出了杂化轨道理论。他们认为,元素的原子在成键时不但可以变成激发态，而且能量近

似的原子轨道可以重新组合成新的原子轨道，称杂化轨道。杂化轨道的数目等于参与杂化的原子轨道数目，并包含原原子轨道的成分。杂化轨道的方向性更强，成键的能力增大。

**Linus Carl Pauling**（鲍林）（1901-1994），Pauling 出生在美国 Oregon（俄勒冈州）的 Portland（波特兰市），父亲是个药剂师。1925 年在加州理工学院拿到物理化学博士学位后来到欧洲，在 Bohr（波尔）和 Schrödinges（薛定谔）等人的实验室做了两年的博士后。1927 年回到加州理工学院，在此期间，Pauling 发表了他最著名的一本著作《化学键的本质》。这本书在 1939 年第一次出版，半个世纪之后还在发行，是 20 世纪最具影响的著作之一。Pauling 对现代化学的发展所做出的贡献是多方位的和具有开创性的。他对蛋白结构方面的研究成为了现代生物化学中多个学科方向的基础；他还第一个提出了分子互补性的概念，据此形成了第一个免疫系统的模型；他第一个提出了共振理论和有机化合物的杂化轨道模型。1954 年由于他对现代结构理论发展的贡献，他得到了诺贝尔化学奖。1963 年由于他在 1962 年核试验禁止条约方面的努力工作，他又被授予诺贝尔和平奖。因此鲍林成为四个两次获得诺贝尔奖得主之一，其他三人分别是：玛丽居里（Marie Curie），英国化学家—桑格（Frederickh Sauger）以及美国物理学家—巴丁（John Bardeen）。

（1）碳原子的 $sp^3$ 杂化：碳原子的电子构型为 $1s^2 2s^2 2p_x^1 2p_y^1$，价键法处理方法是把一个 $2s$ 电子激发到 $2p_z$ 杂化轨道，然后一个 $2s$ 轨道和三个 $2p$ 轨道进行线性组合，得到四个能量相同的 $sp^3$ 杂化轨道（见图 1-6），其形状一头大一头小（见图 1-7（a）），轨道轴之间的夹角为 109.5°（见图 1-7（b））。甲烷分子是由碳的 $sp^3$ 杂化轨道和氢的 $1s$ 轨道沿着轴向重叠形成的，这种方式形成的键称 σ 键（见第二章图 2-1），因此四个 C—H 键完全相同，并且相互间的夹角为 109.5°。

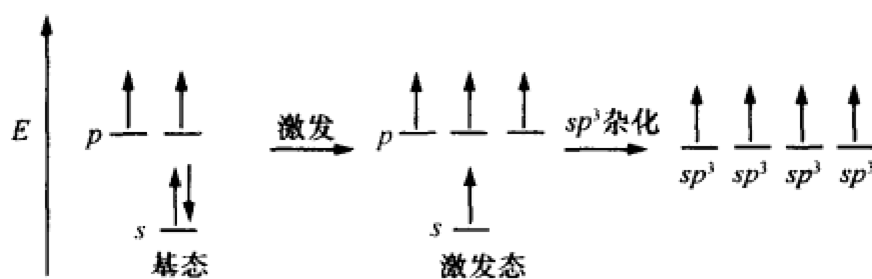



**图 1-6　碳原子的 $sp^3$ 杂化中轨道的能量变化**

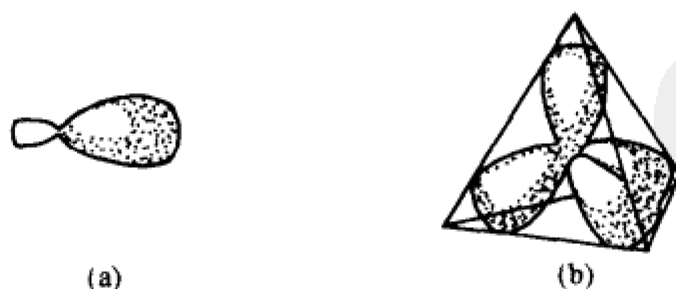



**图 1-7　$sp^3$ 杂化轨道**

（a）单个 $sp^3$ 杂化轨道　（b）四个 $sp^3$ 杂化轨道的空间分布

（2）碳原子的 $sp^2$ 杂化：价键法将碳原子激发态中 $2s$ 轨道和两个 $2p$ 轨道进行线性组合，

得三个能量相同的 $sp^2$ 杂化轨道，它们的对称轴在同一平面上，彼此间的夹角为 120°，又称为平面三角形杂化，未参与杂化的 *p* 轨道与三个杂化轨道对称轴的平面垂直（见图 1-8）。

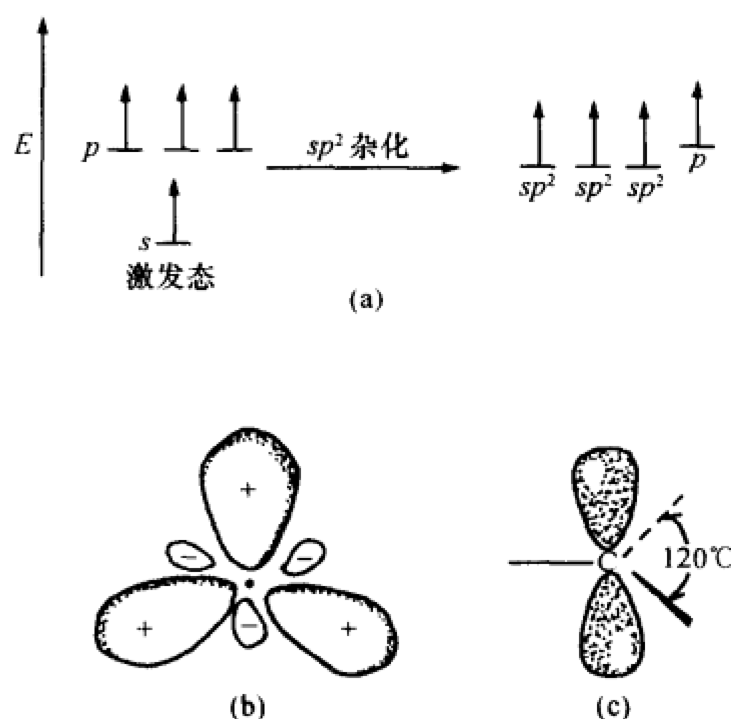



**图 1-8 碳原子的 $sp^2$ 杂化**

(a) $sp^2$ 杂化中轨道能量变化

(b) $sp^2$ 杂化轨道 (c) 未参与杂化的 *p* 轨道

具一个双键的碳原子，如在乙烯（$H_2C=CH_2$）和甲醛（$H_2C=O$）等分子中的碳原子都是 $sp^2$ 杂化。（详见第六章乙烯和第九章甲醛的结构）

（3）碳原子的 *sp* 杂化：如将碳原子激发态中 2*s* 轨道和一个 2*p* 轨道进行线性组合，可得到两个能量相同的 *sp* 杂化轨道，它们之间的夹角正好等于 180°，称线性杂化（见图 1-9（b）），两个未参与杂化的 *p* 轨道与杂化轨道对称轴的平面相互垂直（见图 1-9（b））。

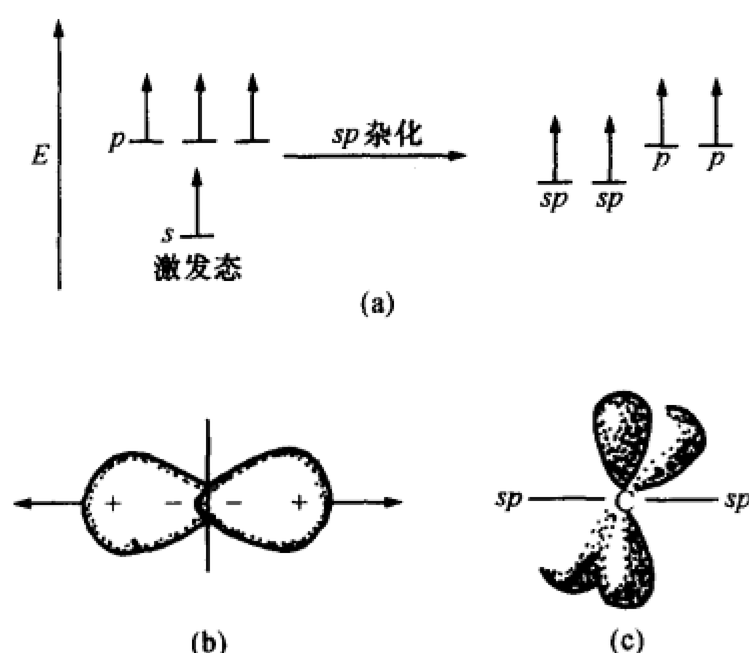



**图 1-9 碳原子的 *sp* 杂化**

(a) 碳原子 *sp* 杂化中轨道能量的变化

(b) *sp* 杂化轨道 (c) 未参与杂化的两个 *p* 轨道

具叁键的碳原子，如在乙炔（HC≡CH）和氢氰酸（H−C≡N）分子中的碳原子都是 *sp* 杂化。（详见第七章）

4. 分子轨道法 价键法认为成键的两个电子局限即定域在成键的两个原子间运动，并没有从分子的整体考虑，因而有不完善之处，但较形象、直观、易理解，是处理有机分子结构中最常用的方法。与价键法同时发展起来的另一种近似处理化学键的方法是分子轨道法（简写为 MO 法）。分子轨道理论是从分子整体出发，认为分子中电子围绕整个分子在多核体系内运动，成键电子是非定域的即离域的。此法比价键法更确切，多用于处理有明显离域现象的有机分子，如 1,3-丁二烯（第七章 1,3-丁二烯的结构）和苯分子（第八章苯的结构）等。

描述分子中电子在空间运动状态的波函数 $\psi$ 称为分子轨道。分子轨道 $\psi$ 由原子轨道线性组合（LCAO）而成。例如 A、B 两原子的原子轨道波函数 $\phi_A$ 和 $\phi_B$，它们线性组合成两个分子轨道 $\psi_1$ 和 $\psi_2$。

$$\phi_A+\phi_B=\psi_1$$

$$\phi_A-\phi_B=\psi_2$$

两个波函数相加组成的分子轨道 $\psi_1$，其能量低于两个原子轨道，称成键轨道。两个波函数相减得到的分子轨道，其能量高于两个原子轨道，称反键轨道（图 1-10）。

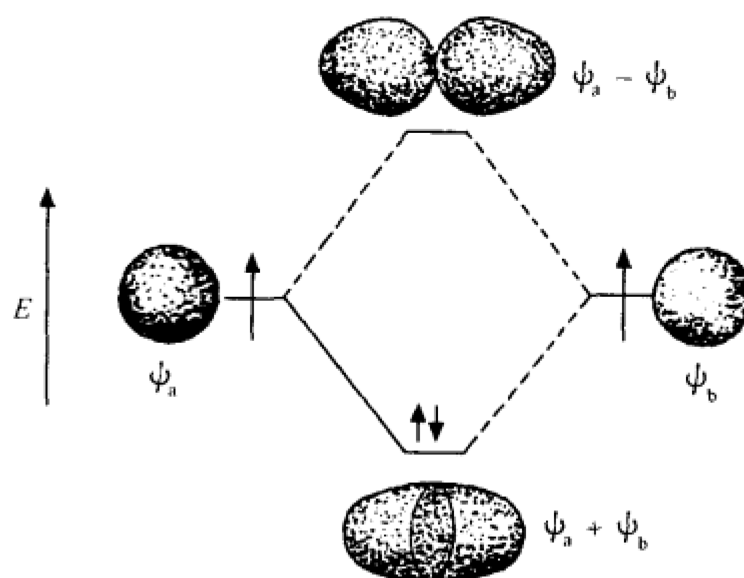



图 1-10　氢分子的分子轨道

原子轨道组合成分子轨道时，要符合最大重叠原则、能量近似原则和对称性匹配的原则。对称性匹配是指原子轨道的波位相正的部分与正的部分，负的部分与负的部分组合，这种组合方式能形成稳定的分子轨道，反之，如正的部分和负的部分组合，称对称性不匹配，不能形成稳定的分子轨道。在图 1-11 中（c）、（e）、（f）都是对称性匹配的，（a）、（b）、（d）、（g）是对称性不匹配的。

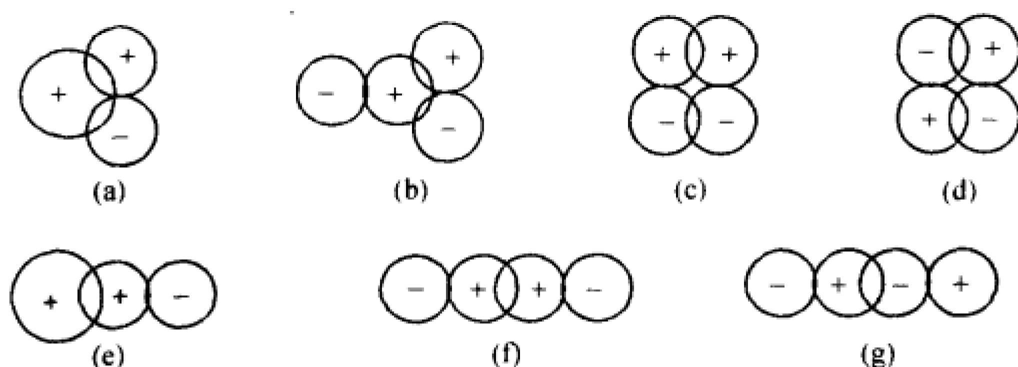



图 1-11　对称性匹配原则

电子在分子轨道中的排布与原子中电子在核外排布类似，符合鲍林能量最低原则和洪特（Hund）规则。

**（四）共价键的几个重要参数**

由于形成共价键的原子间成键方式和杂化类型的不同等原因，使共价键的键长、键角、键能和键的极性有差别。这些差别影响了键的强度（即分子热力学上的稳定性）、分子的立体构型、分子化学反应的活性和物理性质。

1. 键长　形成共价键的两个原子核之间的距离称键长（bond length）。一些常见共价键的键长见表 1-1。

表 1-1　常见共价键的键长

| 共价键 | 键长/pm | 共价键 | 键长/pm | 共价键 | 键长/pm | 共价键 | 键长/pm |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C—H | 109 | C—F | 141 | C=C | 134 | C≡C | 120 |
| C—C | 154 | C—Cl | 177 | C=N | 128 | C≡N | 116 |
| C—N | 147 | C—Br | 191 | C=O | 122 | H—N | 103 |
| C—O | 143 | C—I | 212 | | | H—O | 96 |

2. 键角　两价以上的原子在与至少两个原子成键时，键与键之间的夹角称为键角（bond

angle)。键角能反映分子的立体形状。键角的大小与成键的原子特别是成键的中心原子的杂化状态有关，如前面已提到甲烷、乙烯和乙炔分子中的碳原子分别是 $sp^3$、$sp^2$ 和 $sp$ 杂化，轨道轴之间的夹角基本决定了这些碳原子上两个σ键之间的键角和分子的三维结构，甲烷、乙烯和乙炔分别呈四面体、平面和直线型分子。又如水分子和氨分子中的氧和氮是 $sp^3$ 杂化，它们分别呈弧形和锥形结构，图 1-12 表示水和氨分子中的键角和立体形状。

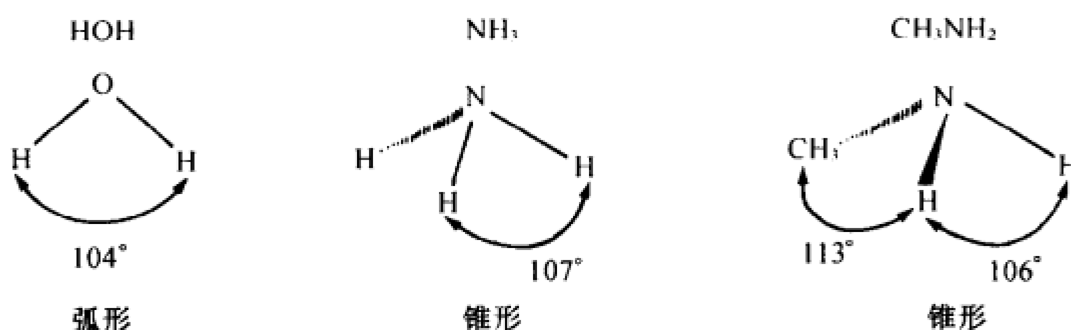



**图 1-12 水、氨和甲胺分子中的键角和立体形状**

键角的大小还受分子中其他原子的影响，如甲胺中 C—N—H 的键角与氨分子有所区别。

为了形象地了解分子中各原子在空间的排列情况，通常使用各种模型，最常用的是棒球模型和斯陶特（Stuart）模型（又称比例模型）。图 1-13（a）和图 1-13（b）表示甲烷的立体结构的棒球模型和斯陶特（Stuart）模型。Stuart 模型是按各种原子半径和键角以及键长比例设计出来的，可以更精确地表示分子中各原子的立体关系。

中心碳原子（或其它原子如氧和氮等）上各个价键在三维空间结构常用楔线式表示，式中细线"—"表示键在纸面上；楔形实线"▬"表示键由纸面前方伸向纸面；虚线"---"或"┈┈"表示键由纸面后方伸向纸面。这些键连接的原子或基团分别在纸面上、纸面前方和纸面后方。图 1-13（c）表示甲烷分子中四个价键在空间分布的楔线式。

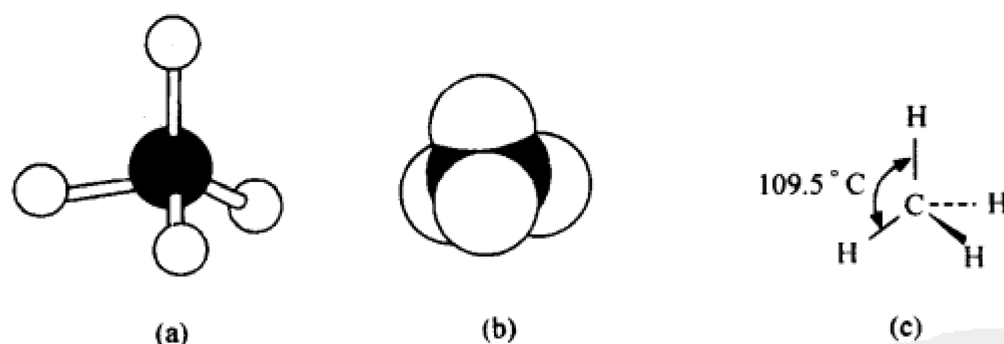



**图 1-13 表示甲烷的立体结构的模型和楔线式**

（a）棒球模型 （b）比例模型 （c）楔线式

3．键能

（1）离解能和平均键能　由原子形成共价键所放出的能量，或共价键断裂所需吸收的能量称为键能，其单位为 kJ/mol。例如，在 25℃氢分子（气态）离解成氢原子时吸收 436.0kJ/mol 能量，此为 H—H 键能，也称为 H—H 键离解能（dissociation energy，用 $E_d$ 或 DH 表示）。表 1-2 为一些分子中共价键的离解能。

表 1-2　一些分子中常见共价键的离解能（kJ/mol）

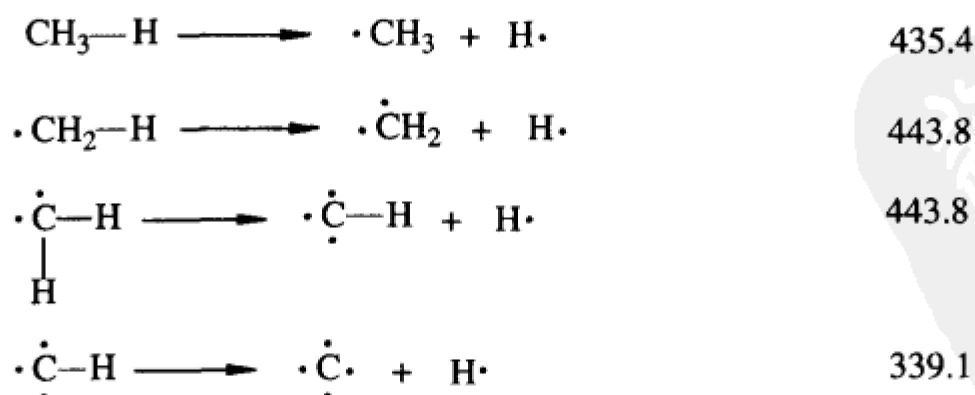
| 键 | 离解能 | 键 | 离解能 |
|---|---|---|---|
| F—F | 153.2 | Br—Br | 192.6 |
| H—F | 565.1 | H—Br | 364.2 |
| $CH_3$—H | 435.4 | $CH_3$—Br | 293.0 |
| $C_2H_5$—H | 410.3 | I—I | 150.6 |
| $(CH_3)_2CH$—H | 397.4 | H—I | 297.2 |
| $C_6H_5$—H | 380.9 | $CH_3$—$CH_3$ | 368.4 |
| $C_6H_5CH_2$—H | 452.1 | $(CH_3)_2CH$—$CH_3$ | 351.6 |
| $CH_2$=CH—H | 452.1 | $CH_2$=CH—$CH_3$ | 406.0 |
| Cl—Cl | 242.8 | $CH_2$=$CHCH_2$—$CH_3$ | 309.9 |
| H—Cl | 431.2 | | |
| $CH_3$—Cl | 351.6 | | |

在多原子分子中，即使相同的键，其解离能也不相同，习惯上将各个键的离解能的平均值作为该种键的平均键能，简称键能。表 1-3 为常见共价键的平均键能，例如，甲烷 C—H 键各步的离解能为：

表 1-3　常见共价键的平均键能（kJ/mol）

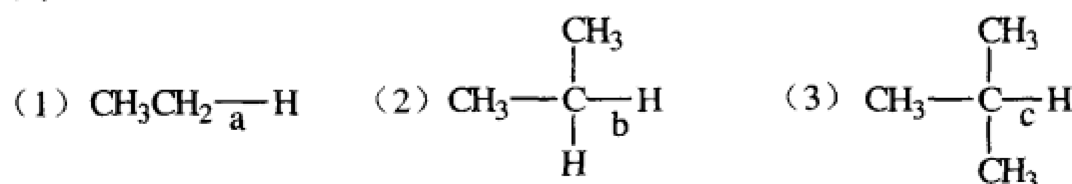
| 键 | 键能 | 键 | 键能 | 键 | 键能 | 键 | 键能 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| O—H | 464.47 | C—C | 347.4 | C—F | 485.6 | C=C | 611.2 |
| N—H | 389.3 | C—O | 360 | C—Cl | 339.1 | C≡C | 837.2 |
| S—H | 347.4 | C—N | 305.6 | C—Br | 284.6 | C=N | 615.3 |
| C—H | 414.4 | C—S | 272.1 | C—I | 217.8 | C≡N | 891.6 |
| H—H | 435.3 | | | | | C=O | 736.7（醛） |
| | | | | | | | 749.3（酮） |

断裂这四个键共需 1662.1kJ/mol 的能量，将此数值除以 4，即为甲烷分子中 C—H 的平均键能（415.5kJ/mol）。



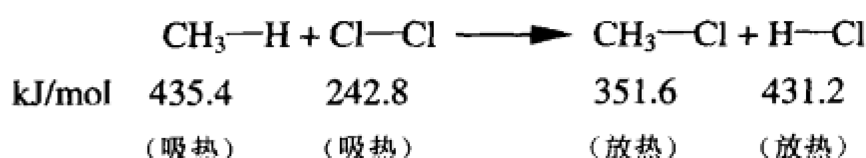

键能是衡量共价键强度的一个重要参数，键能越大，键就越牢固。

练习题 1.6 从表 1-2 列出的数据，比较三个化合物中的 a、b、c 三个 C—H 键对热的相对稳定性大小。




从上面的数据可看出：键的离解能和平均键能是不同的，离解能是某一个键的键能，因此用离解能（如计算反应热）比用平均键能更精确，但如果不了解某一个键的离解能，就利用平均键能。

利用键能可推测键的相对强度和计算化学反应的反应热（$\Delta H^{\ominus}$），如甲烷和氯气在 25℃生成氯甲烷的反应热估计如下：




反应热为反应中旧键断裂所吸收的能量和新键形成所放出能量的总和。

$$\Delta H = \underbrace{(435.4+242.8)\ \text{kJ/mol}}_{\text{吸收的能量}} - \underbrace{(351.6+431.2)\ \text{kJ/mol}}_{\text{放出的能量}} = \underbrace{-104.6\ \text{kJ/mol}}_{\text{反应热 } \Delta H^{\ominus}}$$

从反应热可知该反应是放热反应。

（2）共价键的断裂方式

在有机反应中，共价键连接的两个原子或基团，如 X-Y，其断裂方式有两种。一种是形成共价键的两个电子平均分布到 X 和 Y 上：




生成的 X 和 Y 各带有一个未配对的电子，带有一个或几个未配对电子的原子或基团称为自由基（free radical）（或游离基），它是电中性的。共价键的这种断裂方式称为均裂（homolysis）。发生键均裂的反应称为均裂反应，也称为自由基型反应。产生均裂反应的条件是光照、辐射或加热等。另一种断裂方式是形成共价键的两个电子转移到 X 或 Y 上：







共价键这种断裂方式称为异裂（heterolysis）。发生共价键异裂的反应称为异裂反应，也称为离子型反应。产生异裂反应的条件除催化剂外，多数由于极性试剂进攻共价键，或反应在极性溶剂中进行。

在讨论有机反应机理时，常用弯箭头表示反应中电子的移动，单箭头 ⌒ 表示一个电子的移

动，双箭头 表示两个电子的转移，上述 X—Y，表示 X 和 Y 各得一个电子，而 X ：Y 则表示反应时共价键的一对电子向 Y 移动，Y 得到一对电子变成负离子，而 X 变成正离子。又如氨与 HCl 的反应中氮原子提供一对电子形成 N—H 键；同时氯原子得到一对电子，最后形成氯化铵。



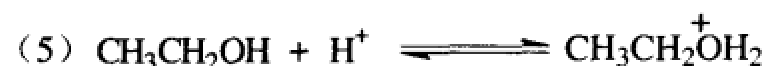
练习题 1.7 用弯箭头表示下列反应中电子的移动并写出练习 1.6 中 a、b、c 三个 C—H 键均裂产生的自由基。











4．键的极性和极化性

（1）键的极性　两个相同原子组成的共价键，成键电子云对称地分布在两个核周围，为非极性共价键，例如 H—H、Cl—Cl 键等。两个不同原子形成共价键时，由于两原子的电负性不同，即吸引电子的能力不同，形成极性（polarity）共价键，成键电子云非对称地分布在两核周围，在电负性大的原子一端电子云密度较大，具有部分负电荷性质，用 $\delta^-$ 表示；另一端电子云密度较小，具有部分正电荷性质，用 $\delta^+$ 表示，例如 $\overset{\delta^+}{H}—\overset{\delta^-}{Cl}$ 、 $\overset{\delta+}{H_3C}—\overset{\delta^-}{Cl}$ 键等。键的极性大小主要取决于成键两原子的电负性值之差，与外界条件无关，是永久的性质。

键的极性由偶极矩或键矩（dipole moment）来度量，定义为：

$$\mu = q \cdot d$$

其中 $q$ 为正电荷或负电荷中心上的电荷量，单位为 C（库仑）；$d$ 为正负电荷中心的距离，单位为米（m）；$\mu$ 为偶极矩，单位为 C · m。常见共价键的偶极矩列入表 1-4 中。偶极矩是向量，一般用箭头表示指向键的负电荷端，例如

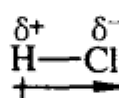


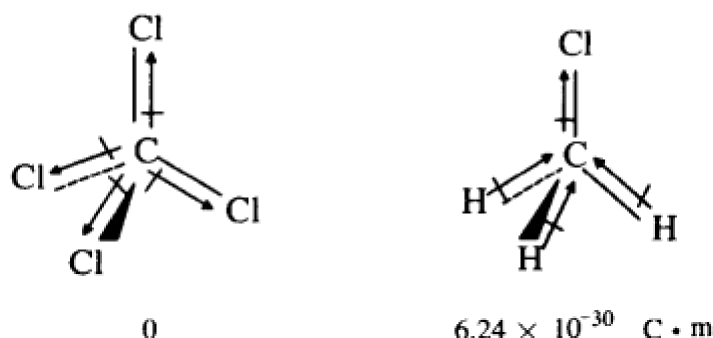
**表 1-4　常见共价键的偶极矩**

| 共　价　键 | $\mu/10^{-30}$C · m | 共　价　键 | $\mu/10^{-30}$C · m | 共　价　键 | $\mu/10^{-30}$C · m |
|---|---|---|---|---|---|
| H—C | 1.33 | H—I | 1.27 | C—Br | 4.60 |
| H—N | 4.37 | C—N | 0.73 | C—I | 3.97 |
| H—O | 5.04 | C—O | 2.47 | C=O | 7.67 |
| H—S | 2.27 | C—S | 3.00 | C≡N | 11.67 |
| H—Cl | 3.60 | C—F | 4.70 | | |
| H—Br | 2.60 | C—Cl | 4.78 | | |

练习题 1.8 下列各化学键都是极性共价键，试用δ⁺和δ⁻表示各原子上带的正电荷（如 $\overset{\delta^-}{S}—\overset{\delta^+}{H}$）。

（1）N—H （2）I—Cl （3）O—H （4）C=O （5）C—N

（2）分子的极性 分子的极性由分子的偶极矩度量。双原子分子的偶极矩就是键的偶极矩；多原子分子的偶极矩是组成分子的所有共价键的偶极矩的向量之和。例如，四氯化碳分子的偶极矩为 0；氯甲烷的偶极矩为 $6.24\times10^{-30}$C·m。




（3）键的极化性 共价键在外电场作用下，键的极性发生变化称键的极化性。键的极化性用键的极化度（polarizability）度量，它表示成键电子被成键原子的核电荷约束的相对程度。极化度除了与成键原子的体积、电负性和键的种类有关外，还与外电场强度有关。成键原子的体积越大，电负性越小，核对成键电子的约束越小，键的极化度就越大，例如，碳卤键的极化度为 C—I>C—Br>C—Cl>C—F。

练习题 1.9 比较下列各组化学键的极性和极化度的相对大小。

（1）H—Br 和 H—I （2）S—H 和 O—H

## 三、有机化合物的结构测定

测定一个有机化合物的结构一般经以下过程：

**（一）分离提纯**

从天然产物中分离或实验室中合成的有机化合物中常含有杂质，需要先提纯，其常用的方法有蒸馏、分馏、重结晶和色谱法等。有机化合物的纯度可通过测定物理常数和色谱法等得以验证。

**（二）元素定性和定量分析**

有机化合物中所含的元素常用钠熔法测定。将少量样品与金属钠一起熔化，使样品中与碳共价结合的卤素、氮和硫转化成卤化钠、氰化钠和硫化钠，然后用常规方法进行定性分析。在确定一个有机化合物样品所含元素后，就需要准确地确定各元素的百分含量，通常测定含量的

元素是碳、氢和氮。

### （三）经验式和分子式的确定

化合物的经验式可从各元素的百分含量通过下列过程计算求出。首先将各元素的百分含量除以相应元素的原子量，得出该化合物各元素原子的数值比例，然后将这些数值分别除以这几个数值中最小的一个数值，就得各元素原子的整数比——经验式。例如某化合物C、H、N、O元素的百分含量分别为49.3%、9.6%、19.6%、22.7%；各元素原子的数值比应为$\frac{49.3}{12.01}:\frac{9.6}{1.008}:\frac{19.6}{14.01}:\frac{22.7}{16.00}=4.1:9.6:1.39:1.42$；四种元素原子的最小数值比为$\frac{4.1}{1.39}:\frac{9.6}{1.39}:\frac{1.39}{1.39}:\frac{1.42}{1.39}=3:7:1:1$，由此确定该化合物的经验式为$C_3H_7N_1O_1$。化合物的分子式可从它的分子量除经验式的式量求得。如测得上述化合物的分子量为146，因$C_3H_7N_1O_1$的式量为73，因此该化合物的分子式为$(C_3H_7N_1O_1)_2$，即$C_6H_{14}N_2O_2$。

现在有机化合物的分子量可用质谱法测定，如用高分辨质谱只要用几毫克的样品就可精密测得化合物的分子量和分子式。

> 练习题1.10　写出具有如下组成的化合物的经验式。
> C 33.6%, H 5.6%, Cl 49.6%, O 11.2%

### （四）有机化合物的结构测定

有机化合物普遍存在同分异构现象，往往几个不同结构式的化合物具有相同的分子式，因此一个有机化合物的分子式确定以后，还要测定其结构。过去测定有机化合物结构主要依靠化学方法，近二、三十年来，运用物理方法测定有了很大的进展。由于物理方法试样用量少，分析数据可靠，已成为研究有机化合物结构不可缺少的工具。在物理方法中有X-衍射、紫外吸收光谱、红外吸收光谱、核磁共振谱和质谱等，这里简单介绍红外光谱（Infrared Spectrum,简写为IR）、核磁共振氢谱（Nuclear Magnetic Resonance,简写为H-NMR）和质谱（Mass Spectrum，简写为MS）的有关概念。

1．红外光谱

红外光是电磁波的一种，电磁波的频率（$\nu$）与波长（$\lambda$）间的关系为$\nu=\frac{c}{\lambda}$，$c$为光速，光子的能量$E=h\nu$。电磁波根据波长（$\lambda$）分为以下几个区域（见图1-14）。

| X射线 | 紫外 | | 可见 | 红外 | | | 微波 | 无线电波 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 远紫外 | 近紫外 | | 近红外 | 中红外 | 远红外 | | |

0.1nm　1nm　200nm　400nm　800nm　2.5μm　25μm　400μm　25cm

图1-14　电磁波根据波长分成的几个区段

红外光谱（Infrared Spectrum,简写 IR）是由分子振动能级跃迁吸收红外光产生的。在红外光谱中波长常以μm 为单位，频率用波数表示，$\bar{v}=\frac{1}{\lambda}=\frac{v}{c}$，单位为 $cm^{-1}$。

（1）分子振动和红外吸收频率：

1）双原子分子的振动：双原子分子中化学键的振动可模拟为一根弹簧两端的两个小球之间的谐振动（图 1-15）。

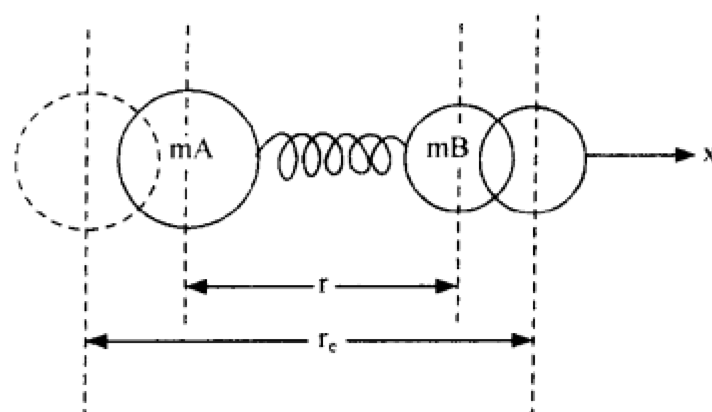



图 1-15 成键双原子间的振动模型

re 为平均核间距；r 为瞬间核间距

化学键的振动频率（波数）近似地用下式计算

$$\bar{v}=\frac{1}{2\pi c}\sqrt{K(\frac{1}{m_A}+\frac{1}{m_B})}$$

其中 $K$ 为化学键的力常数，$m_A$ 和 $m_B$ 为原子的质量。从上式可见，化学键的振动频率取决于该键的力常数和原子质量，键的力常数越大，原子质量越小，其振动频率越大。表 1-5 为一些化学键的力常数（$\times10^2$N/nm，以 $K'$ 表示）。

表 1-5 一些化学键的力常数（$\times10^2$ N/nm）$K'$

| 键 | 化合物 | $K'$ | 键 | 化合物 | $K'$ |
|---|---|---|---|---|---|
| H—F | HF | 9.7 | H—C | $CH_2{=}CH_2$ | 5.1 |
| H—Cl | HCl | 4.8 | H—C | CH≡CH | 5.9 |
| H—Br | HBr | 4.1 | C—Cl | $CH_3Cl$ | 3.4 |
| H—I | HI | 3.2 | C—C | | 4.5～5.6 |
| H—O | $H_2O$ | 7.8 | C=C | | 9.5～9.9 |
| H—N | $NH_3$ | 6.5 | C≡C | | 9.5～9.9 |

分子振动的能量是量子化的，它具有一定的能级，从较低能级跃迁到较高能级需要红外光提供能量（$E_{光}$），当 $E_{光}$等于两个振动能级之差 $\Delta E_{振}$ 时，就产生红外吸收，即满足下列条件时产生红外吸收。

$$E_{光}=hv_{光}=\Delta E_{振}$$

分子振动能级跃迁所吸收的红外光的频率可用红外测定系统检测和记录，产生相应的红外光谱图。

2）多原子分子的振动：有机化合物都是多原子分子，分子中化学键的振动大致有以下几种类型。现以亚甲基为例说明：

① 对称和不对称伸缩振动：当两个 C—H 键都沿着键轴进行伸缩振动时，若两个键同时伸长和缩短，称对称伸缩振动；若两个键中一个伸长（缩短），而另一个缩短（伸长），则称不对称伸缩振动，分别见图 1-16（b）和 1-16（a）。这种类型的振动只有键长的变化，而无键角的变化。

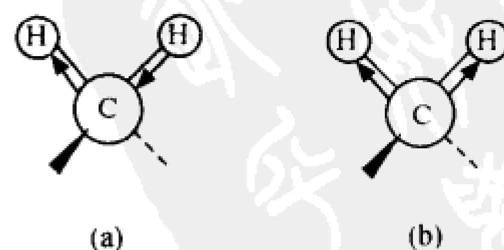



图 1-16 伸缩振动

（a）不对称伸缩 （b）对称伸缩

② 弯曲振动：是指两个 C—H 的成键原子之间在键轴前

后或左右弯曲，振动时只有键角的变化，而无键长的变化。弯曲振动又可分为面内弯曲（图 1-17（a））和面外弯曲振动（图 1-17（b）），+表示由纸面向上；−表示由纸面向下。弯曲振动不改变键长，振动的能量较小，红外吸收在低频区，一般在 1500cm$^{-1}$ 以下。

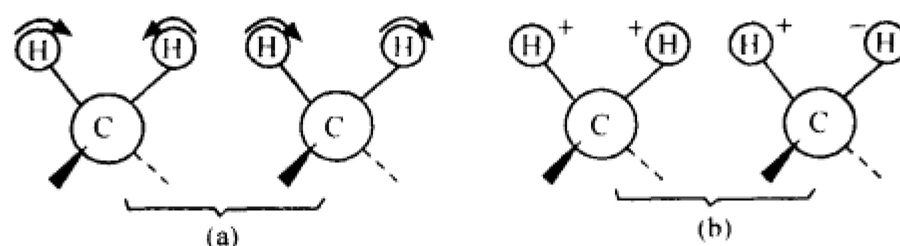



**图 1-17 弯曲振动**

（a）面内弯曲 （b）面外弯曲

分子中随着原子数的增加，其振动方式迅速增加，因此一般有机化合物的红外光谱图较复杂，在识谱时要解析每一个吸收峰是不可能的，所以主要研究分子中化学键或基团的特征吸收峰。

（2）化学键的特征吸收峰 经测定许多有机化合物的红外光谱发现，分子中各种化学键或基团在红外光谱的特定频区有吸收峰，这种吸收峰称为该化学键或基团的特征吸收峰。表 1-6 列出几种化学键的特征吸收频率。如碳氧双键 C=O 称羰基的特征吸收频率的范围为 1850~1600 cm$^{-1}$。图 1-18、1-19、1-20 是丁酮、苯甲醛和乙酸乙酯的红外光谱图。在这三种不同的化合物中，碳氧双键 C=O（羰基）都在 1850~1600 cm$^{-1}$ 范围内有强的吸收峰，$\bar{\nu}$ 分别为 1738，1760 和 1735 cm$^{-1}$。

**表 1-6 一些化学键的特征红外吸收频率和强度**

| 键　型 | 化合物类型 | 吸收峰位置/cm$^{-1}$ | 吸收强度 |
|---|---|---|---|
| C—H | 烷烃 | 2960~2850 | 强 |
| =C—H | 烯烃及芳烃 | 3100~3010 | 中等 |
| ≡C—H | 炔烃 | 3300 | 强 |
| >C=C< | 烯烃 | 1680~1620 | 不定 |
| —C≡C— | 炔烃 | 2200~2100 | 不定 |
| >C=O | 醛酮和酯等 | 1850~1600 | 强 |

某种化学键或基团的特征吸收峰对推测未知化合物的结构是十分重要的。如在未知物的红外光谱图中，如果 1850~1600 cm$^{-1}$ 范围内没有吸收峰，则可以初步确定该化合物不含 C=O；反之,若有强的吸收峰，则该化合物有 C=O 基。

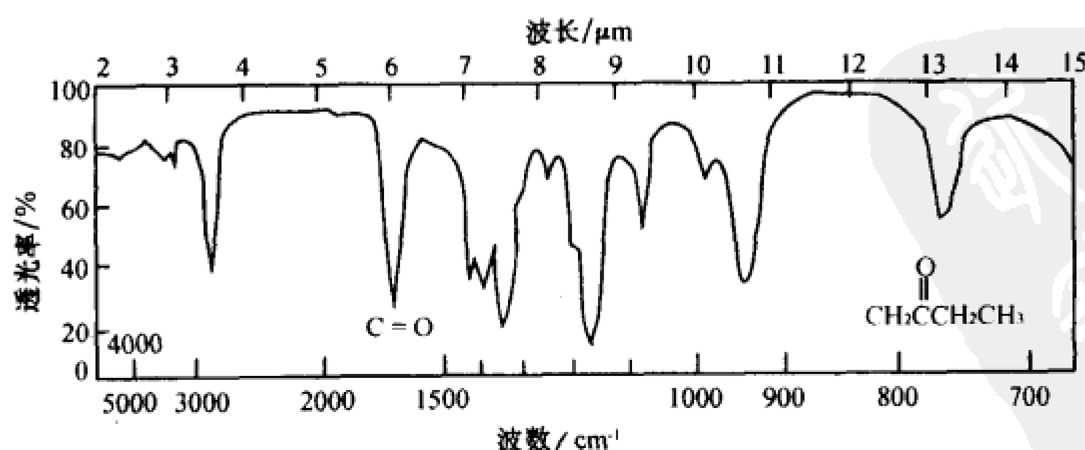



**图 1-18 丁酮的红外光谱图**

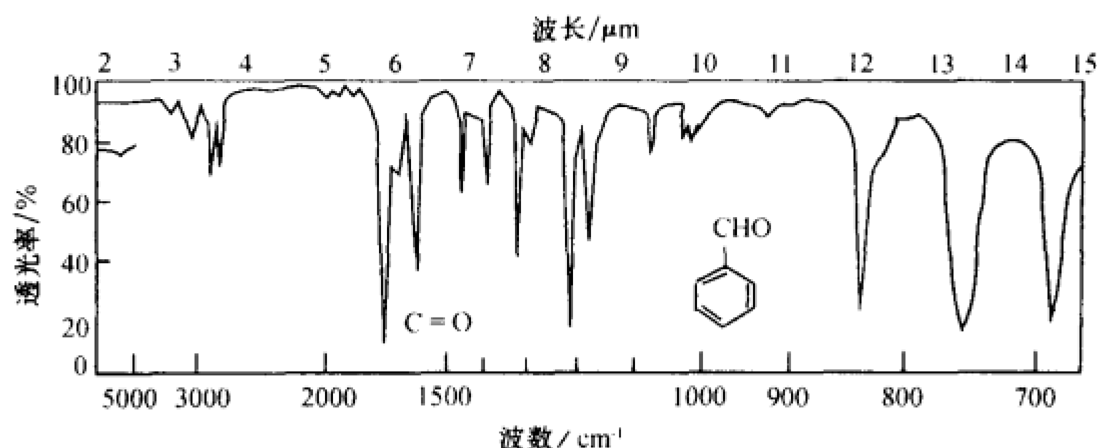



图 1-19 苯甲醛的红外光谱图

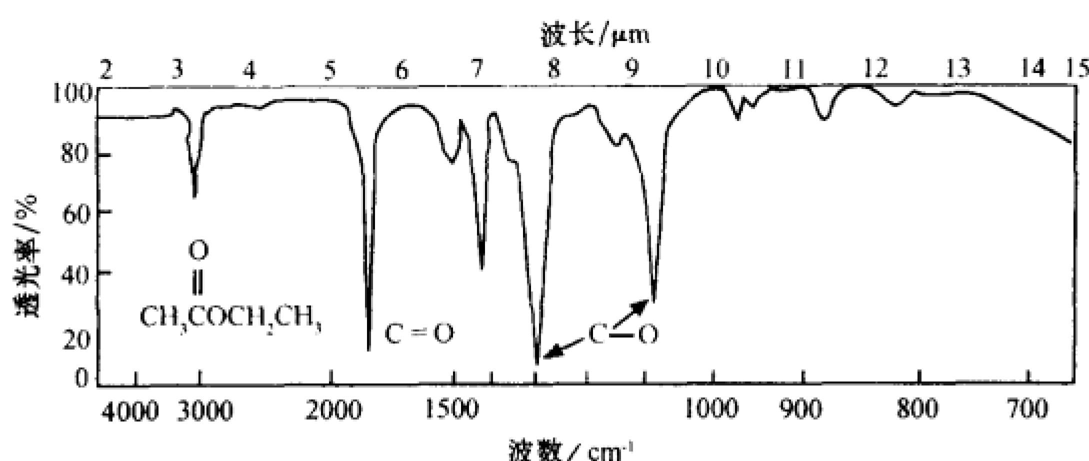
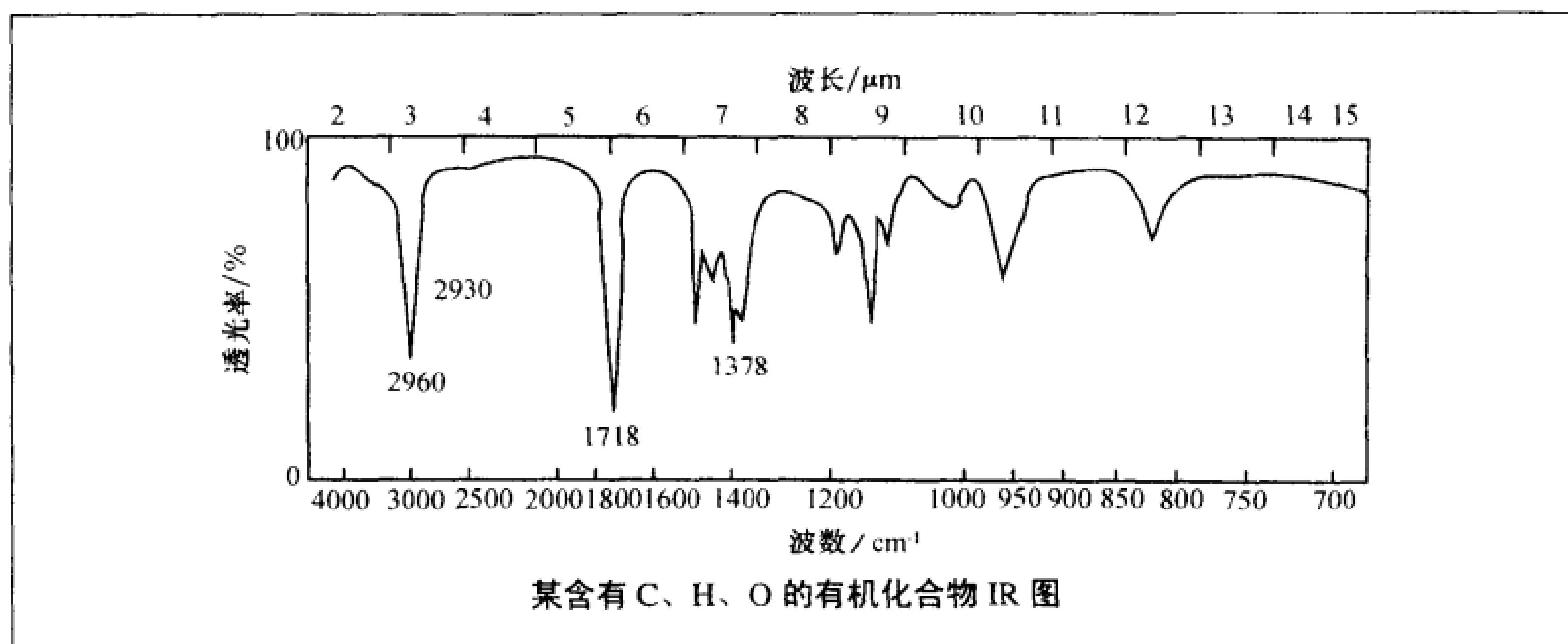



图 1-20 乙酸乙酯的红外光谱图

（3）红外光谱图、功能区和指纹区 红外光谱图是有机化合物样品通过红外测定仪画下来的谱图，一般以波长或波数（$\bar{\nu}$）为横座标，$\bar{\nu}$ 在 4000~650（400）$cm^{-1}$ 之间，以透光率 T%或吸收度 A 为纵座标，表示吸收峰的强度。除化学键或基团的吸收频率有特征外，吸收强度和峰形亦有特征。红外光谱中红外吸收强度有以下几种情况：强吸收（*s*）、中等吸收（*m*）、弱吸收（*w*）和强度不定。一些化学键的特征吸收峰频率和强度见表 1-6。整个红外光谱图可分为两个区域，在 4000~1500 $cm^{-1}$ 频区，峰数较少，比较简单，该区为化学键或基团的特征吸收峰区，是确定有机化合物中是否有某种化学键或基团的重要频区，称为功能区。1500~650（400）$cm^{-1}$ 频区，吸收峰较密，较复杂，分子结构的细微变化常引起这个区域吸收峰的变化，在这个区内，没有两个化合物的吸收峰是完全相同的。这种现象正像两个人的指纹不可能完全相同一样，所以称这个区域为指纹区。如要用红外光谱确定两个化合物是否相同时，不仅要看两个谱图在功能区的吸收峰是否完全吻合，还要看在指纹区范围内是否完全一致。

练习题 1.11 某一含 C、H、O 的化合物，其 IR 谱图如下，试指出该化合物是否含 C≡C—H，$\rangle C=C\langle$ 或 $\rangle C=O$。



某含有 C、H、O 的有机化合物 IR 图

2．核磁共振氢谱

（1）基本原理　氢核同电子一样是有自旋的，具有量子数分别为 $+\frac{1}{2}$ 和 $-\frac{1}{2}$ 的两个自旋态，因此在外加磁场中自旋磁矩有两种取向（图 1-21）。

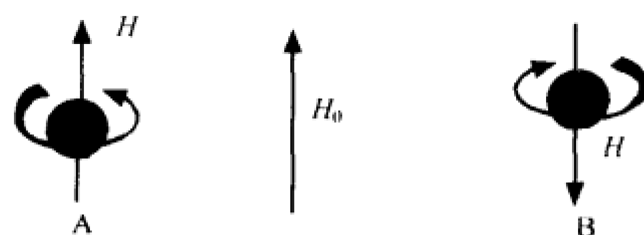


图 1-21　氢核在外加磁场中的两种自旋状态

其中一种是自旋磁矩与磁场方向一致，能量较低（低能态），另一种是自旋磁矩与外加磁场方向相反（高能态），两者能量之差为 $\Delta E_{自}$。$\Delta E_{自}$ 与外加磁场强度成正比（图 1-21），其关系为

$$\Delta E_{自}=\gamma\frac{h}{2\pi}H_0$$

其中：$\gamma$ 为氢核的特征常数，

$h$ 为普朗克常数，

$H_0$ 为外加磁场强度。

$\Delta E_{自}$ 是很小的，即使在很强的磁场强度中还是很小。$H_0$ 为 14100 Gs（高斯）时，$\Delta E_{自}$ 为 $2.5\times10^{-5}$ kJ/mol；$H_0$ 为 23500 Gs 时，$\Delta E_{自}$ 为 $4\times10^{-5}$ kJ/mol，相当于电磁波的无线电波频区。图 1-22 为不同磁场强度时氢核两种自旋的能差。

要使氢核从低能态跃进到高能态，需电磁波提供能量。因此，若用电磁波辐射在一定磁场强度中的氢核，不断地调节电磁波的频率，当辐射能 $h\nu_{辐}$ 恰好等于氢核两种自旋态的能差（$\Delta E_{自}$）时，氢核就吸收电磁波的辐射能，从低能态跃进到高能态，氢核自旋反转，发生核磁共振（Nuclear Magnetic Resonance）。

$$h\nu_{辐}=\Delta E_{自}\qquad \nu_{辐}=\frac{\gamma}{2\pi}H_0$$

氢原子核（$^1$H）的核磁共振简写为 $^1$H-NMR，又称质子核磁共振，简写 PMR。核磁共振可被核磁共振仪检测，信号经放大后记录在纸上，产生核磁共振谱图，信号的外形为一个吸收峰。

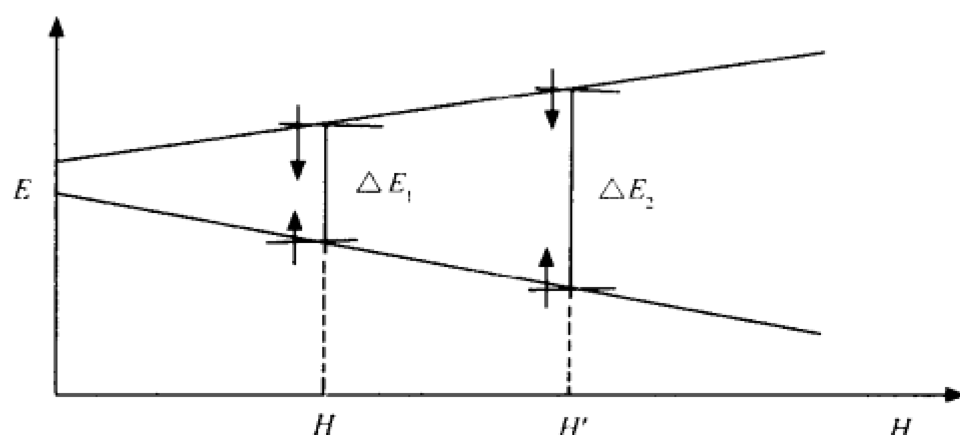



图 1-22　不同磁场强度时氢核两种自旋的能差

图 1-23 为核磁共振仪的示意图。随频率的加大，仪器的分辨率提高。

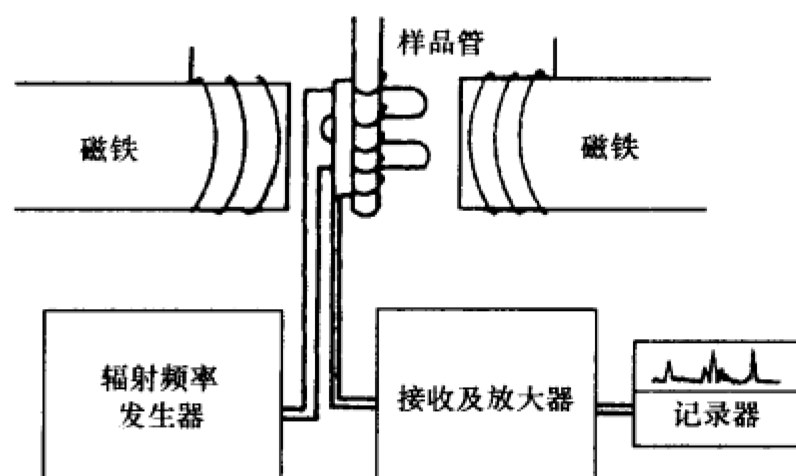



图 1-23　核磁共振仪示意图

（2）屏蔽效应和化学位移　有机化合物中氢核自旋能级差似乎是一样的，当辐射电磁波的频率相同时，共振吸收峰应出现在同一位置，只有一个吸收。如果是这样，对测定有机化合物的结构就毫无意义了，但事实上并非如此。图 1-24 是甲醇（$CH_3OH$）的 $^1$H-NMR 谱图，羟基（OH）和甲基（$CH_3$）中氢核的共振吸收峰出现在不同位置，羟基中氢核比甲基中的氢核在较低的磁场强度下发生共振，这是由于这两种氢核所处的化学环境不同即屏蔽效应有差异引起的。有机化合物中

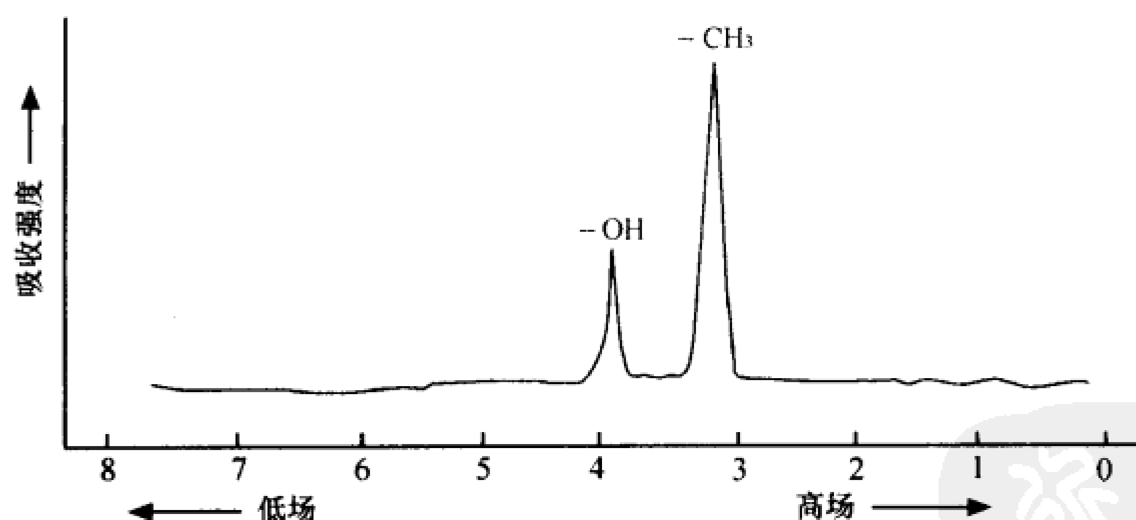
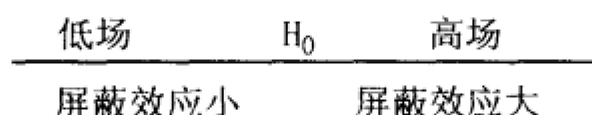



图 1-24　甲醇的 $^1$H-NMR 谱图

氢核与“裸露”的氢核不同，它们周围还有电子，在外加磁场的作用下，发生电子环流，从而产生感应磁场，其方向与外加磁场相反（见图 1-25），因此使氢核实际感受到的磁场强度要比外加磁场的强度稍弱些。为了发生核磁共振，必须提高外加磁场强度，以抵消电子运动产生的对抗磁场的作用。这种氢核外围电子对抗外加磁场所起的作用，称为屏蔽效应（shielding effect）。

显然，氢核周围的电子云密度越高，屏蔽效应越大，即在较高的磁场强度处发生核磁共振；反之，屏蔽效应越小，即在较低的磁场处发生核磁共振。



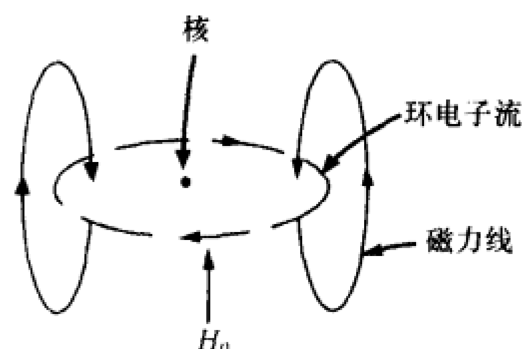




图 1-25 核外电子流动产生感应磁场

由于有机分子中各种氢核受到不同程度的屏蔽效应，因而可在核磁共振谱的不同位置上出现吸收峰，但其差别是很小的，要精确测定其绝对值相当困难，因此要用一个参比物质，比较待测物质中氢核与参比物质吸收峰位置之间的差别，这种差别称化学位移。常用四甲基硅烷（$(CH_3)_4Si$）（简写为 TMS）作为参比物质。因 TMS 中四个甲基的化学环境相同，只有一个单峰，并且其氢核所受的屏蔽效应大于大多数有机化合物中的氢核，即 TMS 需在高场发生核磁共振吸收，而其它有机化合物中氢核的核磁共振在 TMS 的低场发生。图 1-26 为氯仿 $CHCl_3$ 的 $^1$H-NMR（60MHz）谱图。在测定时，样品中加入少量 TMS，仪器经调试后，将 TMS 中氢核的共振吸收峰定在零点处，再不断调节外加磁场强度，使氯仿分子中的氢核发生共振，测得谱图 1-26。

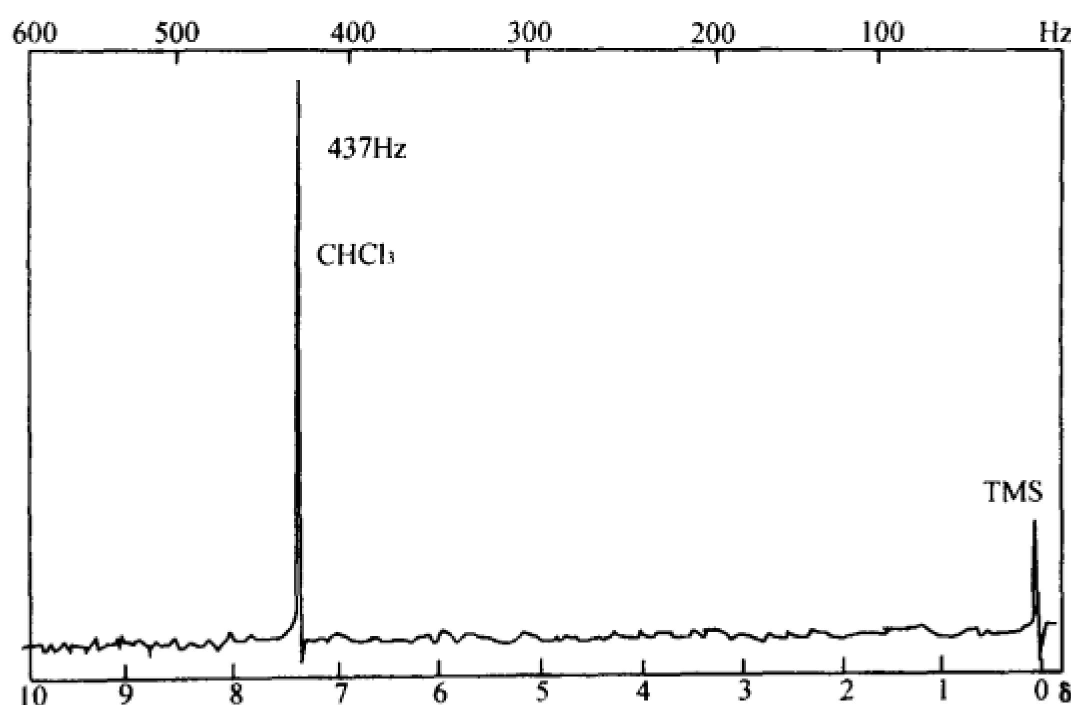



图 1-26 氯仿的 $^1$H-NMR 谱图（60MHZ）

从图 1-26 可看出氯仿中的氢核在低于 TMS 的频率发生核磁共振，两者的距离为 437 Hz，这就是氯仿中氢核的化学位移。化学位移一般用相对值 δ 来表示。

$$化学位移(\delta)=\frac{\nu_{样品}-\nu_{TMS}}{\nu_0(核磁共振仪所用频率)}\times 10^6\,\text{ppm}$$

式中 $\nu_{样品}$ 为样品吸收峰的频率，$\nu_{TMS}$ 为四甲基硅烷吸收峰的频率。由于所得数值很小，一般只有百万分之几，故乘以 $10^6$ ppm。

化学位移是一个很重要的物理常数，它是分析分子中各类氢原子所处化学环境的重要依据。

δ值越大，表示屏蔽作用越小。δ值越小，则表示屏蔽作用越大，关于影响化学位移的因素在以后各章中逐步介绍。

（3）自旋偶合和自旋裂分　在 $^{1}$H-NMR 谱图中某些氢核吸收峰不是单峰而是多重峰，图 1-27 为 3,3-二甲基-1,1,2-三溴丁烷的 $^{1}$H-NMR 谱图。在谱图中有三组吸收峰，是由于该化合物有三种不同化学环境的氢核 $C_1$—$H_a$, $C_2$—$H_b$ 和甲基中的氢核引起的，化学位移（δ值）分别为 6.4，6.5 和 1.1。在三组吸收峰中只有甲基的氢核为单峰，$H_a$ 和 $H_b$ 都是双重峰。

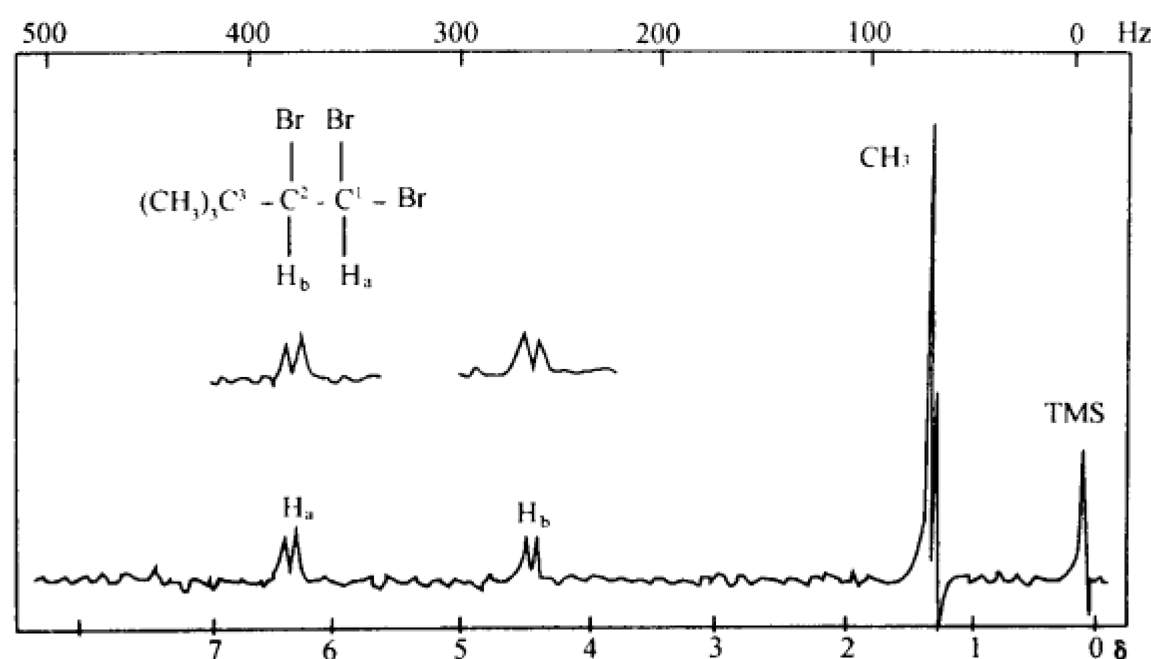



**图 1-27　3,3-二甲基-1,1,2-三溴丁烷的 $^{1}$H-NMR 谱图**

又如溴乙烷，它有两种化学环境不同的氢，$CH_3$（$H_a$）和 $CH_2$（$H_b$），所以在谱图 1-28 中有两组吸收峰。$H_a$ 和 $H_b$ 的吸收峰分别被分裂为三重峰和四重峰。

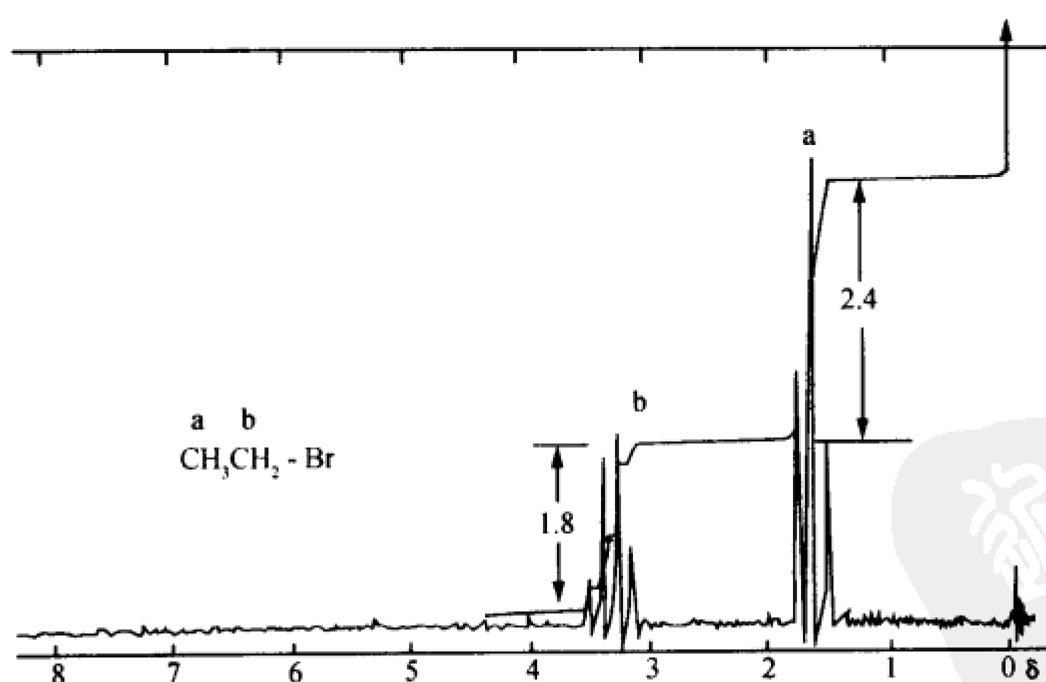



**图 1-28　溴乙烷的 $^{1}$H-NMR 谱图**

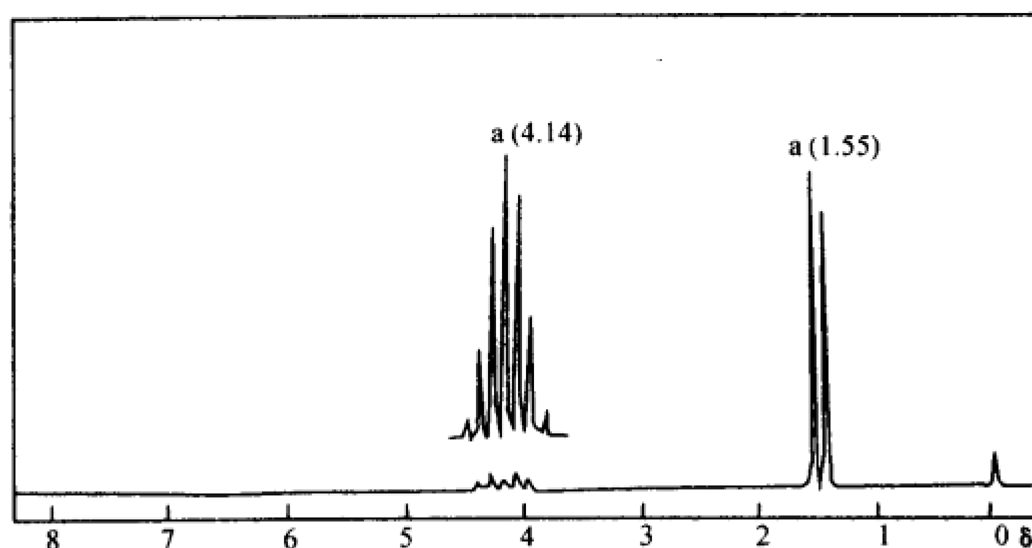
上述两个化合物的 $H_a$ 和 $H_b$ 的共振吸收峰被分裂是由于它们受邻近氢核自旋的干扰引起的。这种干扰称自旋偶合（spin-spin coupling），自旋偶合产生的裂分称自旋裂分。

一般说来，当氢核相邻碳上有 n 个同类氢核时，吸收峰被分裂成 $n$+1 个，即有 $n$+1 规律。在上面 3,3-二甲基-1,1-2-三溴丁烷中，$H_a$ 和 $H_b$ 各有一个相邻的氢核 $H_b$ 和 $H_a$（$n$=1），$n$+1=2，它们的吸收峰都被分裂成双重峰。溴乙烷 $\overset{a}{C}H_3\overset{b}{C}H_2Br$ 的 $H_a$ 有两个相邻氢（$n$=2），$n$+1=3 分裂成三重峰，$H_b$ 有三个相邻氢（$n$=3），$n$+1=4，分裂成四重峰。

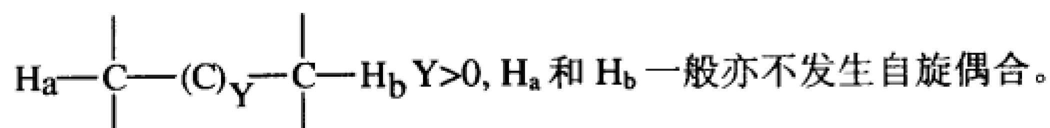
$CH_3—C(CH_3)_2—CBr(H_b)—CBr_2(H_a)$　　　　$\overset{a}{CH_3}—\overset{b}{CH_2}—Br$

| | $CH_3$ | $H_b$ | $H_a$ | $H_a$ | $H_b$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 相邻氢核数（$n$） | 0 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| 吸收峰的裂分数（$n$+1） | 0 | 2 | 2 | 3 | 4 |

练习题 1.12　指出下面一个 $^1$H-NMR 谱图是 $CH_3CH_2CH_2Cl$ 还是 $CH_3CH(Cl)CH_3$




在核磁共振中，有下列情况时一般不发生自旋偶合。①有同种化学环境的相邻氢核（又称化学等价质子），如 1,1,2,2-四溴乙烷 $Br_2\overset{a}{C}H\overset{b}{C}HBr_2$ 中的 $H_a$ 和 $H_b$ 是化学等价的，$H_a$ 和 $H_b$ 间不发生自旋偶合，共振吸收信号呈单峰。②两个氢核不是在相邻的两个碳原子上，如


$H_a—C—(C)_Y—C—H_b$ Y>0, $H_a$ 和 $H_b$ 一般亦不发生自旋偶合。

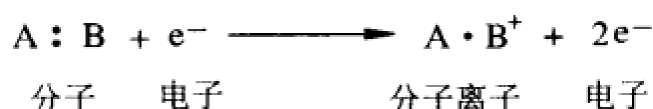
（4）峰面积与氢核的数目　在 $^1$H-NMR 谱图中，各组峰覆盖的面积与引起该吸收峰的氢核数成正比。峰面积用自动积分仪测得的阶梯积分曲线表示（图 1-28）。各个阶梯的高度比为不

同化学位移的氢核数之比。在图 1-28 中 $CH_3$ 和 $CH_2$ 两组峰的高度比为 3∶2。

$^1$H-NMR 是测定有机化合物结构的重要工具之一，从 $^1$H-NMR 谱图可得到以下几个方面的信息。①从吸收峰的组数可知该化合物有几种不同化学环境的氢核。3,3-二甲基-1,1,2-三溴丁烷（图 1-27）有三组峰，溴乙烷（图 1-28）有两组峰，分别说明有三种和两种化学环境不同的氢核；②从各组峰的 δ 值可推测该氢核所处的屏蔽效应的大小；③各组峰的面积比提示各组氢的比例；④每组氢的裂分数提示相邻氢核的数目；⑤每组共振吸收峰裂分之间的距离称偶合常数（J），J 亦是确定有机化合物结构的有意义的信息。

3．质谱

（1）质谱的基本原理　有机化合物分子在高真空下，经高能（50~100 ev）电子束轰击时，化合物分子失去一个电子变成分子离子（molecular ions）。分子离子实际上是正离子自由基。由于电子的质量很小，分子离子的质量即等于化合物的分子量。分子离子一般用 $M^{+\cdot}$ 表示。




在高能量的电子束作用下，分子离子还可断裂成各种带正电荷的和不带电荷的碎片（fragment）。产生的正离子流先受电场的加速，然后在强磁场作用下沿着弧形轨道前进。每种离子的质量和电荷之间有一定比例，即荷质比（*m/z*）。质荷比（*m/z*）大小不同的正离子，因其轨道弯曲程度不同（见图 1-29）而被分离开来，正如白光通过棱晶分成各种单色光一样。再通过变动磁场依次到达离子捕集器，然后经过电子放大成电流后用记录装置记录下来，最后把所得的结果用电子计算机打印成质谱图。如己烷的质谱图为 1-30。

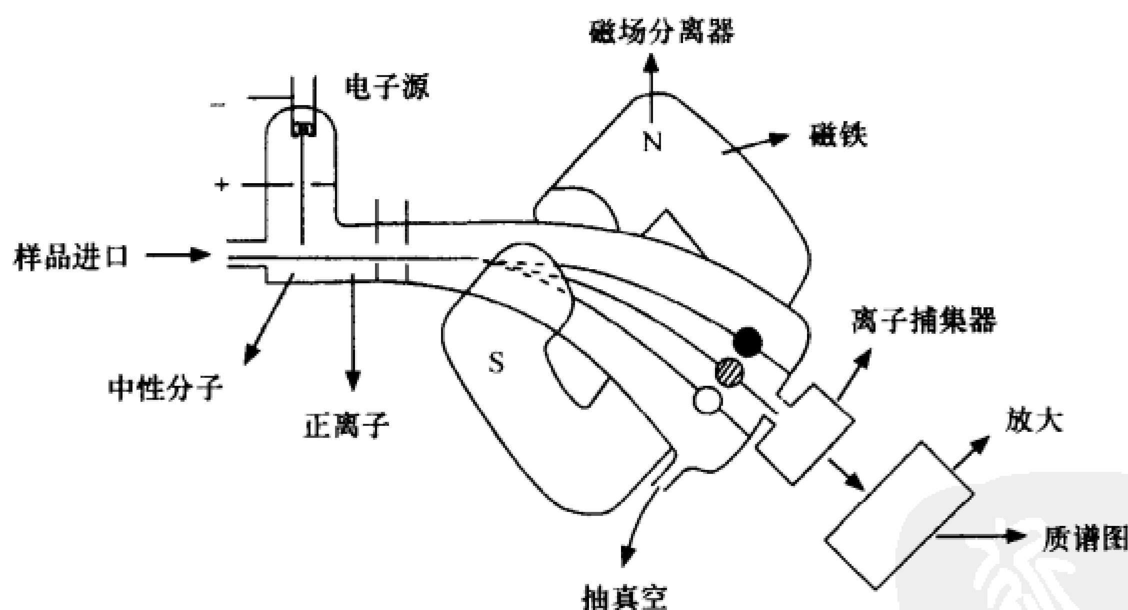
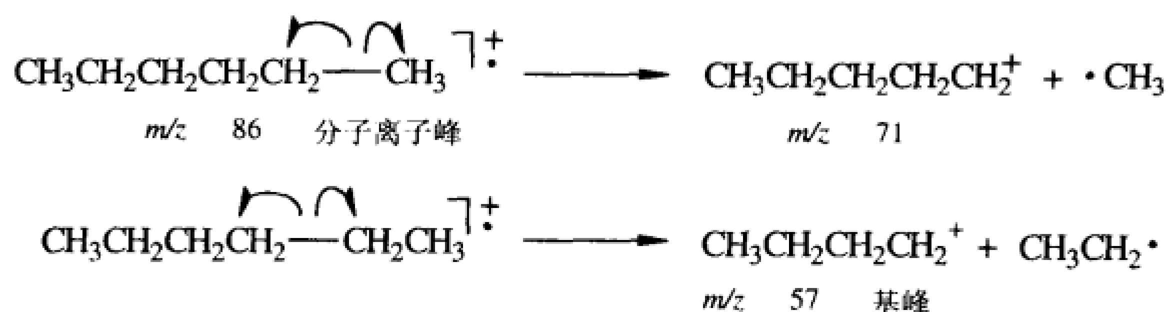



**图 1-29　质谱仪的示意图**

（2）质谱图　图 1-30 中横坐标为质荷比（*m/z*），纵坐标为相对丰度，各直线代表分子离子峰（有时不出现）和某一质荷比碎片的相对丰度，丰度为 100%的峰称基峰。图 1-30 中质荷比 86 和 57 分别为己烷的分子离子峰和基峰，还有质荷比 21、43 和 29 碎片峰。主要如下：



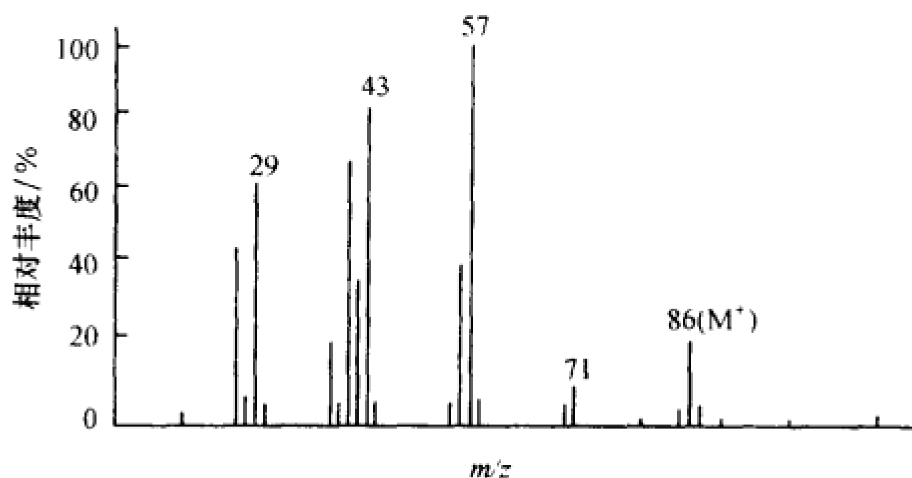




图 1-30 己烷的质谱图

在测定有机化合物的结构中，分子离子峰能提供被测物质的分子量，而分子离子还裂解成碎片，为确定结构提供非常有用的数据。如正己烷和异己烷的质谱是不一样的（分别见图 1-30 和图 1-31）。这是因为含支链的烷烃易在支链位置断裂，因此异己烷的质谱中，*m/z*43 的丰度最大，而正己烷的质谱中，*m/z*57 的丰度最大。

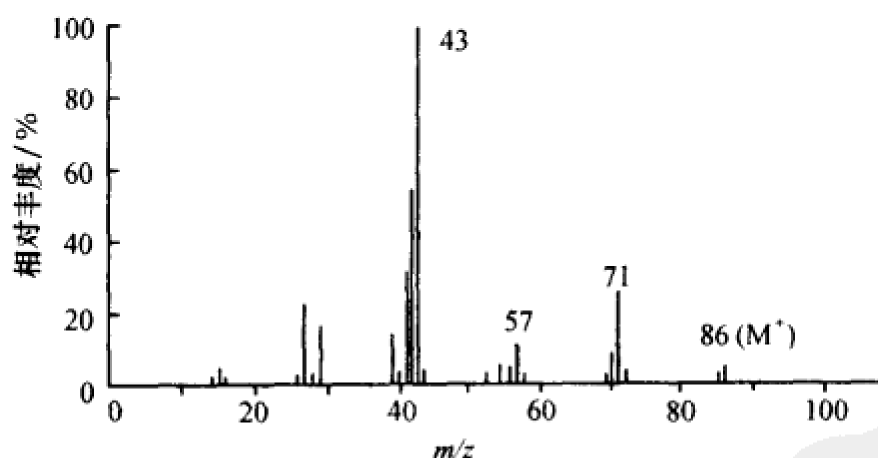
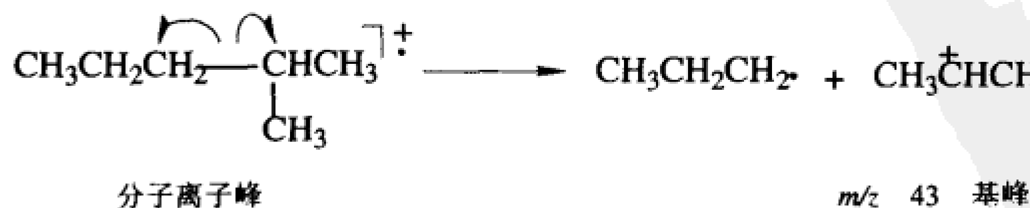
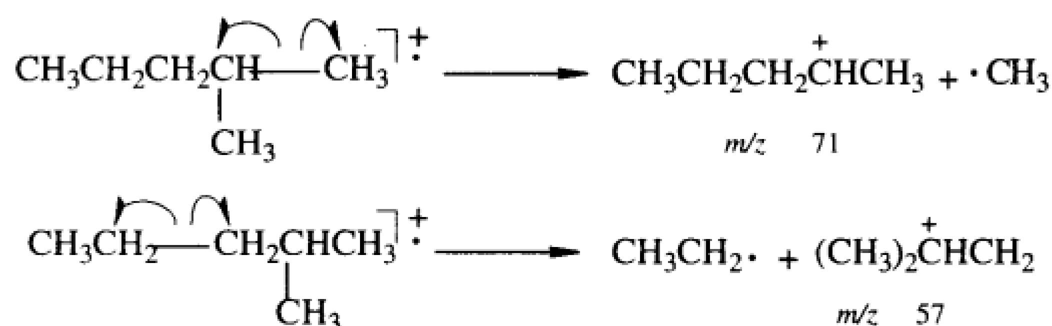



图 1-31 异己烷的质谱图






在质谱中分子离子峰的右边还有质荷比大于分子离子的、丰度较小（除 Br 外）的 M+1、M+2 等，这是由于有同位素存在引起的，叫做同位素峰，表 1-7 列举了一些同位素的天然丰度。

**表 1-7 一些同位素的天然丰度**

| 同位素 | $^{2}H$ | $^{13}C$ | $^{15}N$ | $^{17}O$ | $^{18}O$ | $^{33}S$ | $^{34}S$ | $^{36}S$ | $^{37}Cl$ | $^{81}Br$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 丰度/% | 0.015 | 1.107 | 0.366 | 0.037 | 0.204 | 0.76 | 4.22 | 0.014 | 24.47 | 49.46 |

M+1 峰可以由分子中分别含有一个 $^{13}C$，$^{2}H$，$^{15}N$，$^{17}O$ 或 $^{33}S$ 形成。M+2 峰可由分子中含有一个 $^{18}O$ 或同时含有上述两个重同位素的原子而形成。除 $^{81}Br$ 以外，其它同位素的含量一般较低，所以形成的 M+1 或 M+2 峰的强度比一般分子离子峰弱得多。图 1-32 为 1-溴丙烷的质谱图，*m/z*122 和 124 的吸收峰分别为分离离子峰和 M+2 峰。

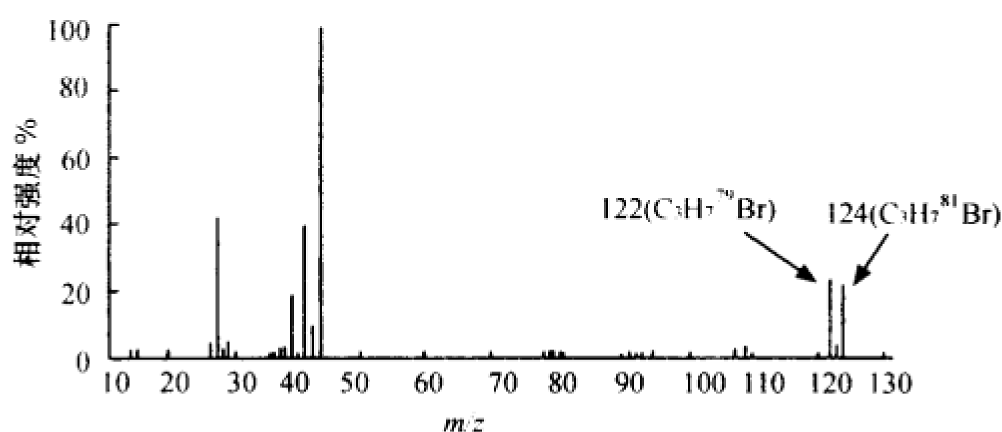



**图 1-32 1-溴丙烷的质谱图**

须指出的是，一般由于分子离子峰很不稳定，很快裂解成其他碎片，因此其丰度不高，甚至有时观察不到分子离子峰。

## 四、有机化合物的分类和构造式的表示

**（一）按官能团分类**

在有机化合物中，决定某一类化合物主要理化性质的原子团称官能团（又称功能基，functional group），如甲醇、乙醇和丙醇等一系列化合物，有一些共同的理化性质，是由于分子中都含有羟基（OH），羟基是醇类化合物的官能团。因此有机化合物按官能团分类，便于认识它们的共性。一些常见的官能团的名称和化合物的类别见表 1-8。

**表 1-8　一些常见的官能和化合物类别**

| 化合物的类别 | 官　能　团 | 实　　例 |
|---|---|---|
| 烷烃 | 无 | $CH_4$ 甲烷 |
| 烯烃 | $>C{=}C<$ 烯键 | $CH_2{=}CH_2$ 乙烯 |
| 炔烃 | $-C{\equiv}C-$ 炔键 | $HC{\equiv}CH$ 乙炔 |
| 芳烃 | 苯 | $C_6H_5-H$ 苯 |
| 卤烃 | $-X$ 卤素 | $CH_3CH_2-Cl$ 氯乙烷 |
| 醇 | $-OH$ 羟基 | $CH_3OH$ 甲醇 |
| 酚 | $-OH$ 酚羟基 | $C_6H_5-OH$ 苯酚 |
| 醚 | $-\overset{\mid}{\underset{\mid}{C}}-O-\overset{\mid}{\underset{\mid}{C}}-$ 醚键 | $CH_3CH_2-O-CH_2CH_3$ 乙醚 |
| 醛酮 | $>C{=}O$ 羰基 | $CH_3-\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}-CH_3$ 丙酮 |
| 羧酸 | $-\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}-OH$ 羟基 | $CH_3\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}-OH$ 乙酸 |
| 胺 | $-NH_2$ 氨基 | $CH_3CH_2-NH_2$ 乙胺 |
| 磺酸 | $-SO_3H$ 磺酸基 | $CH_3-SO_3H$ 甲磺酸 |

**（二）按碳架分类**

有机化合物的碳架是指碳原子构成的骨架，按碳架可将有机化合物分成以下几类。

1. 链状化合物　在这类化合物的分子中，碳原子相互结构成链状结构，因油脂类化合物具有这种开链的碳架，所以又称脂肪族化合物。例如：



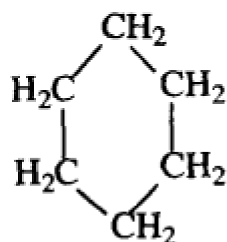

正丁烷



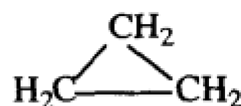

正丁醇

2. 碳环化合物　这类化合物含有完全由碳原子组成的碳环。根据碳环的结构又可分两类：

（1）脂环族化合物：不含苯环的碳环化合物都属这一类。它们的性质与脂肪族化合物相似，因此叫脂环化合物。例如：

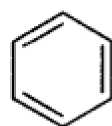


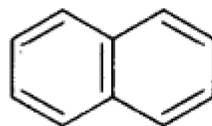

环己烷



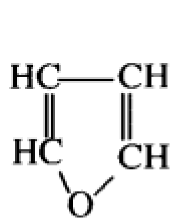

环丙烷

（2）芳香族化合物：芳香族化合物大多数含苯环，它们有一些特殊的性质，如：

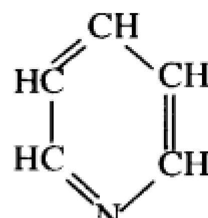

苯


萘

3．杂环化合物　这类化合物中都含有碳原子和别的原子组成的杂环。例如：



呋喃



吡啶

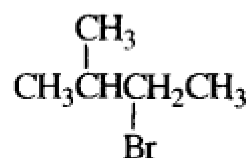
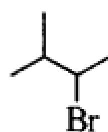
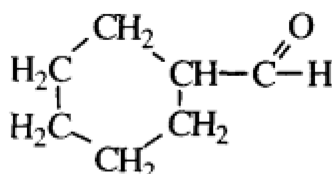
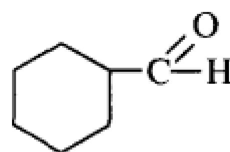
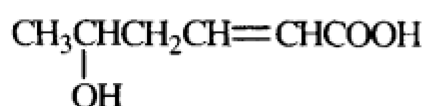
**（三）有机化合物构造式的表示**

分子中原子相互连接的顺序和方式称构造（constitution），表示分子构造的化学式称构造式。分子结构（structure）的含义比“构造”更广，除分子的构造以外，还包括分子的三维结构和电子云等。因此国际纯粹和应用化学协会（International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC）建议，把过去有些称作为结构式的化学式改称为构造式。在前面提及的 Kekule 结构式，以现在的观点称构造式。

有机化合物构造式的表示有下列几种方法：蛛网式、缩写式（condensed formula）和键线式（line-formula）。

| | 蛛网式 | | 缩写式 | 键线式 |
|---|---|---|---|---|
| 戊烷 | $H-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-H$（每个C上下各连H） | 或 | $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$<br>$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ | |
| 2-甲基戊烷 | | 或<br>或 | $CH_3CH_2CH_2\underset{\mid}{C}HCH_3$ （支链 $CH_3$）<br>$CH_3-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_3$<br>$CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$ | |
| 2-戊烯 | | 或 | $CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$<br>$CH_3-CH_2-CH{=}CH-CH_3$ | |
| 2-戊炔 | | 或 | $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_3$<br>$CH_3CH_2-C{\equiv}C-CH_3$ | C≡C |

用键线式书写有机化合物的构造最简单方便，它只表示出碳链或碳环（统称碳架），碳原子和氢原子的符号在式中不写出，只写出与碳相连的杂原子或原子团，碳上两个键的夹角与键角接近。下面是几个例子。

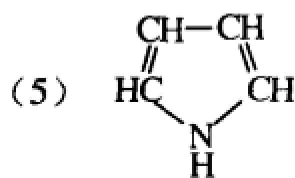
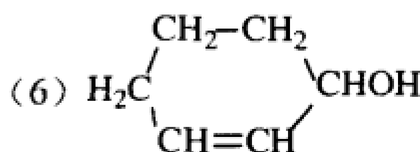









练习题 1.13 将下列化合物的缩写式改写成键线式。





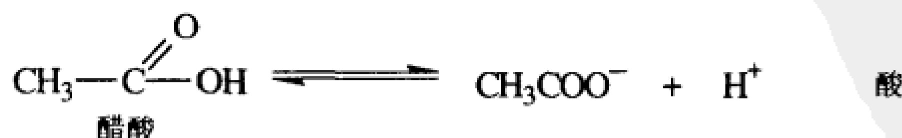



## 五、有机酸碱的概念

在有机化合物中有很多化合物是酸或碱，许多反应是酸碱反应，也有不少是酸或碱催化的反应。酸碱概念对理解反应机理，选择试剂、溶剂和催化剂等方面都有十分重要的意义，因此在无机化学已学内容的基础上再作一些简单的叙述。

酸碱理论最早是由阿累尼乌斯（Arrhenius）1884 年提出的。在水中能电离出质子的称为酸，能电离出氢氧负离子的称为碱。

能在水中产生质子的有机化合物有羧酸、磺酸和酚类化合物等，能产生氢氧负离子的主要是胺类化合物。如：



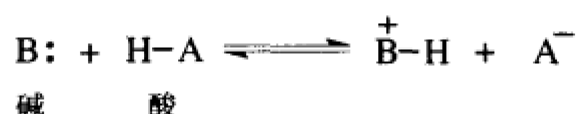



其他化合物如烃、卤化烃、醇、醛、酮和酰胺等都属中性化合物。

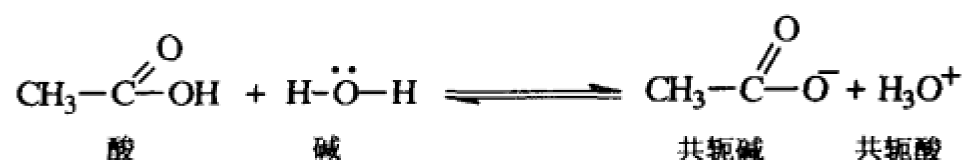
阿累尼乌斯的酸碱理论具有较大的局限性。随着科学的发展和对酸碱的深入研究，1923~1938 年又出现新的酸碱理论。

**（一）勃朗斯德酸碱理论**

根据勃朗斯德（J.N.BrΦnsted）理论，酸是质子的给予体，碱是质子的接受体，因此也称质子酸碱理论。




例如：




酸的强度用 $Ka$ 或 p$Ka$ 表示，p$Ka$ 越小，酸性越大；反之，p$Ka$ 越大，酸性越小。表 1-9 为一些无机和有机化合物的酸性（p$Ka$）。

**表 1-9 一些无机和有机化合物的 p$Ka$ 值（25°）**

| 分 子 式 | p$Ka$ | 分 子 式 | p$Ka$ |
|---|---|---|---|
| H—I | -5.2 | $(HO)_2SO_2$ | (1)-5.2 |
| H—Br | -4.7 | | (2)1.99 |
| | | $(HO)_2SO$ | (1) 1.8 |
| | | | (2)3.18 |
| H—Cl | -2.2 | HOH | 15.7 |
| H—F | 3.18 | | |
| $HONO_2$ | -1.3 | HCN | 9.22 |
| | (1)2.15 | $NH_3$ | 9.24 |
| $(HO)_3PO$ | (2)2.7 | $CO_2(H_2O)$ | (1)6.35 |
| | (3)2.38 | | (2)10.3 |
| $H_2S$ | (1)7.01 | | |
| $H_2Se$ | (1)3.77 | $CH_3OH$ | 15.5 |
| $CF_3COOH$ | 0.2 | $CH_3CH_2OH$ | 15.9 |
| $CH_3COOH$ | 4.74 | | |
| $C_6H_5OH$ | 10.00 | $CH_3COCH_3$ | 20.0 |
| $CH_3CH_2SH$ | 10.60 | $HCH_2COOC_2H_5$ | 24.5 |
| | | HC≡CH | ~25 |
| $CH_3\overset{+}{N}H_3$ | 10.62 | $C_6H_5CH_2$—H | ~41 |
| $CH_3COCH(H)COOC_2H_5$ | 11.0 | $H_2C$=$CH_2$ | ~44 |
| $CF_3CH_2OH$ | 12.4 | $CH_4$ | ~49 |

按此理论，除无机酸外，含 O—H、S—H、N—H 和 C—H 的有机化合物都可看作酸，它

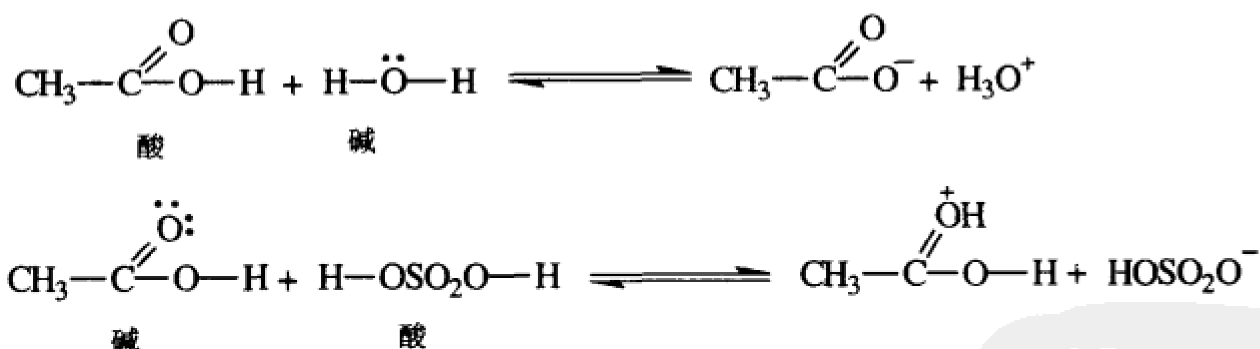
们在适当的碱存在下都可给出质子。除负离子（$B^-$）可作碱以外，具有未共用电子对的中性分子（B:）亦可作为碱。如 $\ddot{N}H_3$、$H_2\ddot{O}$、$R\ddot{O}H$（醇）、$R-\ddot{O}-R$（醚）、$R_2C=\ddot{O}$（酮）和 $RCH\ddot{O}$（醛）等。如：



**Svante Auguest Arrhenius**（阿累尼乌斯）（1859-1927），Arrhenius 在幼年时期就表现出天资聪颖的迹象，据说在三岁前他就自学阅读了。1884 年他在 Uppsala 大学通过论文答辩拿到了博士学位，他的论文包含了电解质的电离理论的雏形，但是人们对此表示怀疑，最后还是由于答辩委员会主席的坚持才得以通过答辩。十九世纪的最后四年里，他一直和一些著名物理学家在一起工作。这段时间内他的理论得到了精练，1895 年他成为 Uppsala 的物理学教授，1896 年被委任为校长。虽然在国外他有着很高的知名度，但在自己的家乡他还是一直受到怀疑。即使如此，Arrhenuis 仍然拒绝了许多来自别的国家的诱人职位。1903 年他的同胞们还是对他前瞻性的工作给予了奖励，授予他诺贝尔奖。

**Johannes Nicholaus BrΦnsted**（勃德朗斯德）（1879-1947），BrΦnsted 出生在丹麦的 Varde，在 Copenhagen（哥本哈根）大学接受教育，在 1908 年得到博士学位，拿到博士学位后很快就成为哥本哈根大学的一名物理和无机化学的教授。他的酸碱理论被有机化学家广泛接受，这个理论是由他和 Lewis 两人分别独立发展起来并在同一年发表。他的主要研究在热动力学领域，特别是在酸碱强度和催化特性方面。第二次世界大战期间，他坚决反对纳粹，并于 1947 年赢得了丹麦议会的选举。不幸的是，他那时的身体状况已不允许他再承担任如此繁重的工作了。

同一个物质所表现出的酸碱性取决于介质，如乙酸在酸性比它弱的 $H_2O$ 中，表现为酸，$H_2O$ 作为碱；而在酸性比它强的 $H_2SO_4$ 中，表现为碱，$H_2SO_4$ 是酸。

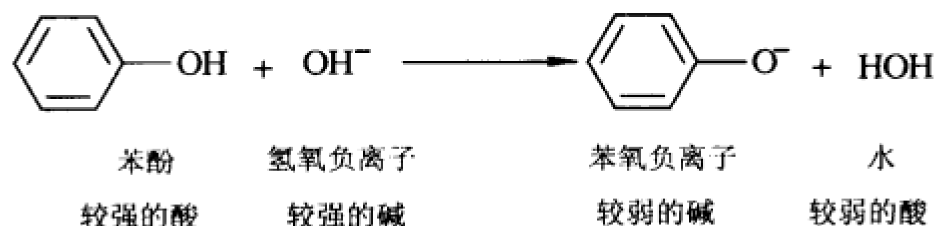


一个酸释放质子后产生的酸根称共轭碱；一个碱接受质子形成的质子化合物称共轭酸。共轭酸碱强弱的相互关系是：一个共轭酸（碱）的酸性（碱性）越强，其共轭碱（酸）的酸性（碱性）越弱。我们从一些化合物的 $pK_a$ 可知其酸性大小次序，从中亦可推知它们相应的共轭碱的碱性次序。如要判断 $RCH_2O^-$、$OH^-$和 $RCOO^-$碱性的相对强度，可以查看它们相应共轭酸的 $pK_a$，从这些共轭酸（$RCH_2OH$，HOH，RCOOH）的酸性强弱次序，即可知这些负离子的碱性强弱次序。

| 化合物 | $RCH_2OH$ | HOH | RCOOH |
| --- | --- | --- | --- |
| $pK_a$ | 16~18 | 15.7 | 4~5 |

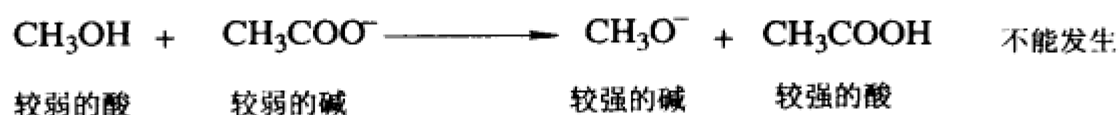
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 酸的强度次序 | $RCH_2OH$ | < | HOH | < | RCOOH |
| 碱的强度次序 | $RCH_2O^-$ | > | $OH^-$ | > | $RCOO^-$ |

在酸碱反应中总是较强的酸和较强的碱形成较弱的碱和较弱的酸，因此从各化合物的 p*K*a 值可预测该反应能否进行，例如下面的反应所以能进行，是由于反应物苯酚的 p*K*a 比生成物水的 p*K*a 小，苯酚与水相比是较强的酸，相反，它们相应的共轭碱苯氧负离子碱性比氢氧负离子弱。




又如下面第一个反应中 HCl 的酸性比醋酸强，它们的共轭碱的碱性则相反，$CH_3COO^-$的碱性比 $Cl^-$强，因此这个反应能发生。而第二个反应式中 $CH_3OH$ 和 $CH_3COOH$ 的 p*K*a 分别为 15.5 和 4.74，$CH_3COOH$ 的酸性比 $CH_3OH$ 强，共轭碱 $CH_3O^-$的碱性比 $CH_3COO^-$强，因此该反应不能发生。




练习题 1.14　从 $CH_3CH_2OH$、$CH_3CH_2SH$、氨和水的 p*K*a 值，推测下列反应能否发生。







我们如何从化合物的结构判断其酸碱性的相对强弱呢？化合物的酸性主要取决于其解离出 $H^+$后留下的负离子（共轭碱）的稳定性。负离子（$A^-$）越稳定，就意味着 $A^-$与 $H^+$结合的倾向越小，共轭酸的酸性就越大。




负离子的稳定性受中心原子（与酸性氢直接相连的原子）的电负性、原子半径的大小、与其相连的原子团的结构以及溶剂等因素的影响。例如从表 1-9 中列出的数据可看出，甲烷、氨、水和氟化氢的酸性依次逐增；水、硫化氢和硒化氢的酸性亦依次增大。

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 酸性: | $H_3C—H$ < | $H_2N—H$ < | $HO—H$ < | $H—F$ |
| p*K*a | ~49 | 35 | 15.7 | 3.8 |

| 酸性: | HO — H < HS — H < Hse — H |
|---|---|
| pKa | 15.7　　7.00　　3.77 |

在第一个系列中的化合物中，与氢原子结合的是碳、氮、氧和氟原子，它们在元素周期表的同一周期，电负性由左向右逐渐增大，在解离出$H^+$后留下来的负离子中，因带负电荷的原子电负性的逐渐增大，原子核对负电荷的束缚加大，使这些负离子的稳定性逐增，与质子结合的倾向逐减，相应酸的酸性就渐强。

电负性：　$C < N < O < F$

负离子的稳定性：　$H_3C^- < H_2N^- < OH^- < F^-$

酸性：　$H_3C—H < H_2N—H < HO—H < H—F$

在第二个系列的化合物中，与氢原子结合的是氧、硫和硒，它们在元素周期表的同一族，原子半径依次增大。在解离出$H^+$后的负离子中，由于硒的原子半径最大，$HSe^-$的负电荷较$HS^-$和$HO^-$的负电荷分散，使$HSe^-$的稳定性最大，所以硒酸的酸性最强。氧原子的原子半径最小，负电荷较集中，$OH^-$就较不稳定，因此酸性最弱。硫原子的原子半径介于氧和硒原子之间，所以硫化氢的酸性比硒酸小，而比水大。

原子半径：　$Se > S > O$

负离子的稳定性：　$HSe^- > HS^- > OH^-$

酸性：　$HSe—H > HS—H > HO—H$
　　　　硒酸　　硫化氢　　水

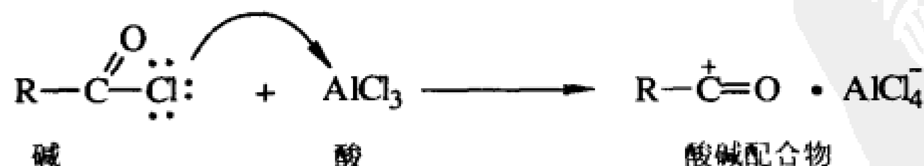
**（二）路易斯酸碱理论**

路易斯在20世纪30年代提出了更广泛的酸碱定义：酸是电子对的接受体，碱是电子对的给予体，所以路易斯酸碱论亦称电子论。

按此理论，酸碱反应是酸从碱接受一对电子的反应。例如下式中三氟化硼的硼原子的外层电子只有六个，可以接受电子，是电子对的接受体，三氟化硼为路易斯酸；氨的氮原子上有一对未共用电子对，是电子的给予体，氨为路易斯碱。



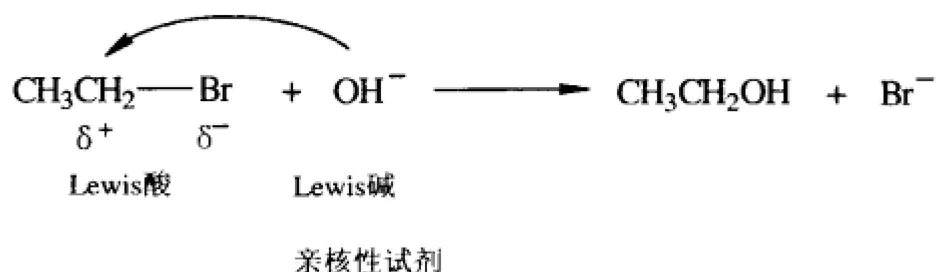

又如下式中$AlCl_3$的铝原子外层有空轨道，可接受电子，是电子的接受体，$AlCl_3$为路易斯酸；乙酰氯的氯原子上有未共用电子对，是电子的给予体，乙酰氯为路易斯碱。两者可形成酸碱配合物。




路易斯酸具有下列几种类型：可以接受电子的分子，如$BF_3$、$AlCl_3$、$SnCl_4$、$ZnCl_2$和$FeCl_3$等；金属离子如$Li^+$、$Ag^+$和$Cu^{2+}$等；其它正离子，如$R^+$（碳正离子）、$Br^+$、$NO_2^+$和$H^+$等。$H^+$、$BF_3$、$AlCl_3$和$ZnCl_2$等路易斯酸在有机反应中常作为催化剂。

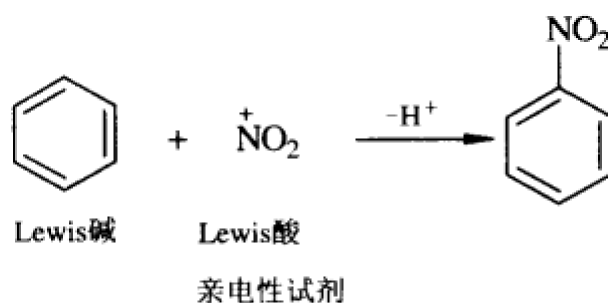
路易斯碱主要有下列几种类型：具有未共用电子对的化合物，如 $\ddot{N}H_3$、$R\ddot{N}H_2$（胺）、$R\ddot{O}H$（醇）、$R\ddot{O}R$（醚）、$RCH\ddot{O}$（醛）、$R_2C=\ddot{O}$（酮）、$R\ddot{S}H$（硫醇）等；负离子，如碳负离子 $R^-$、$OH^-$、$RO^-$、$SH^-$；烯或芳香化合物等。

和勃朗斯德酸碱定义相比，路易斯酸碱扩大了酸的范围，而碱的范围是一致的，路易斯酸碱几乎包括了所有的有机和无机化合物，因此，又称广泛酸碱。路易斯碱都是富电子的，在反应中倾向于和有机化合物中缺电子的部分结合，是喜欢核的试剂，因此称为亲核性试剂（nucleophile）。




亲核性试剂

而路易斯酸一般都是缺电子的，在反应中倾向于与有机化合物中富电子的部分结合，是喜欢电子的试剂，称为亲电性试剂（electrophile）。




亲电性试剂

路易斯酸碱概念对以后理解反应机理等方面是十分有益的。

（倪沛洲）



# 第二章

# 2 烷烃和环烷烃

仅由碳氢两种元素组成的化合物称为烃（hydrocarbon）。烃是其他有机化合物的母体。在烃类化合物中，四价的碳原子可以自身相互结合，形成各种链状和环状骨架，其余的价键均与氢原子连接。

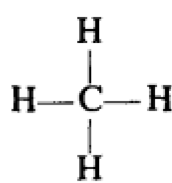
## 第一节 烷烃

烷烃（alkane）分子中所有碳原子彼此都以单键（C－C）连接，碳的其余价键都与氢原子相连。在烷烃中，氢原子数与碳原子数的比例达到了最高值，故亦称饱和烃（saturated hydrocarbon）。

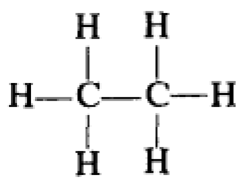
### 一、同系列和构造异构

**（一）烷烃的同系列和同系物**

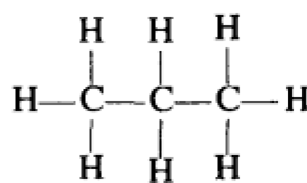
最简单的烷烃是甲烷，它在常温常压下呈气态，是天然气的主要成分。在沼泽地带植物受微生物作用发生腐烂的过程中也能产生甲烷，因而有时被俗称为沼气。含有更多碳原子的烷烃广泛存在于石油中，它们既是燃料，也是重要的化工原料。下面列出含 1～3 个和 $n$ 个碳原子烷烃分子的构造式：



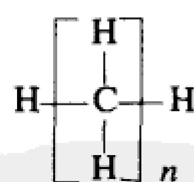
甲烷



乙烷



丙烷



含$n$个碳的直链烷烃

从上面几个构造式不难看出，每个烷烃的分子组成都可用分子通式 $C_nH_{2n+2}$ 来表示。具有同一分子通式，组成上相差 $CH_2$ 及其倍数的一系列化合物，称为同系列（homologous series）。同系列中各化合物互称为同系物（homolog），$-CH_2-$称为系差。同系物的结构相似，性质也相近。一般随碳原子数目的增减，在性质上表现出一些量变的规律。碳原子数目相差较多的同系物之间，在性质上也会表现出较大的差异。掌握这一规律给归类学习和研究有机化合物带来很大方便。因此只要掌握同系列中少数几个化合物性质，便能基本了解这一类化合物的主要性质。

（二）构造异构

甲烷、乙烷和丙烷分子中的原子都只有一种连接顺序，不产生同分异构现象。从含四个碳原子的烷烃开始，碳链中碳原子不仅可以以直链的形式连接，也可连接成有分支的碳链。如丁烷的分子式为 $C_4H_{10}$，符合这个分子式的构造就有二种，它们互为构造异构体，有不同的性质，是二种不同的化合物。戊烷 $C_5H_{12}$ 有三种构造异构体。

$C_4H_{10}$：

| | $CH_3—CH_2—CH_2—CH_3$ | $CH_3—CH(CH_3)—CH_3$ |
|---|---|---|
| | 正丁烷 | 异丁烷 |
| 沸点/℃ | -0.5 | -12 |
| 熔点/℃ | -138 | -159 |
| 溶解度（ml/100ml 乙醇） | 1813 | 1320 |

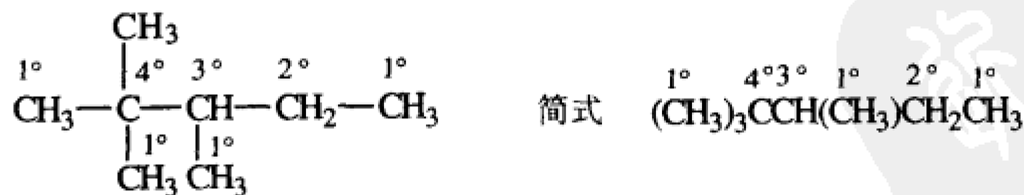
$C_5H_{12}$：

| | $CH_3—CH_2—CH_2—CH_2—CH_3$ | $CH_3—CH(CH_3)—CH_2—CH_3$ | $CH_3—C(CH_3)_2—CH_3$ |
|---|---|---|---|
| | 正戊烷 | 异戊烷 | 新戊烷 |
| 沸点/℃ | 36.1 | 28 | 9.5 |

具有相同分子式，仅由于组成分子的原子间连接顺序和方式不同引起的同分异构现象，称构造异构。这些异构体分子互为构造异构体。随着烷烃分子中碳原子数的增加，构造异构体的数目迅速增多，$C_6H_{14}$ 有 5 个，$C_7H_{16}$ 有 9 个，$C_{10}H_{22}$ 和 $C_{12}H_{26}$ 则分别有 75 个和 355 个异构体。

（三）碳原子和氢原子的分类

从上述几个烷烃（除甲烷）中可看到，分子中的碳原子按与它直接结合的碳原子数目可以分为下列几种:第一种是只与一个碳相连的碳原子，称为伯（primary）碳原子，或称一级碳原子，常以 1° 表示；第二和第三种分别是与两个和三个碳相连的碳原子，则分别称为仲（secondary）和叔（tertiary）碳原子，或称二级、三级碳原子，常用 2° 和 3° 表示。连接在这些碳上的氢原子，则相应地叫做伯氢（1° H）、仲氢（2° H）和叔氢（3° H）。第四种是与四个碳原子相连的碳原子，称为季（quaternary）碳原子,用 4° 表示，季碳原子不能再连接氢原子。碳原子和氢原子的这种分类是十分必要的。在下面这个烷烃分子中，标明了这四种类型的碳原子：




> 练习题 2.1　写出 $C_6H_{14}$ 烷烃的构造异构体，并指出每个异构体中各碳原子的类型。
> 练习题 2.2　写出分子式为 $C_8H_{18}$ 且只有伯氢的烷烃的构造式。

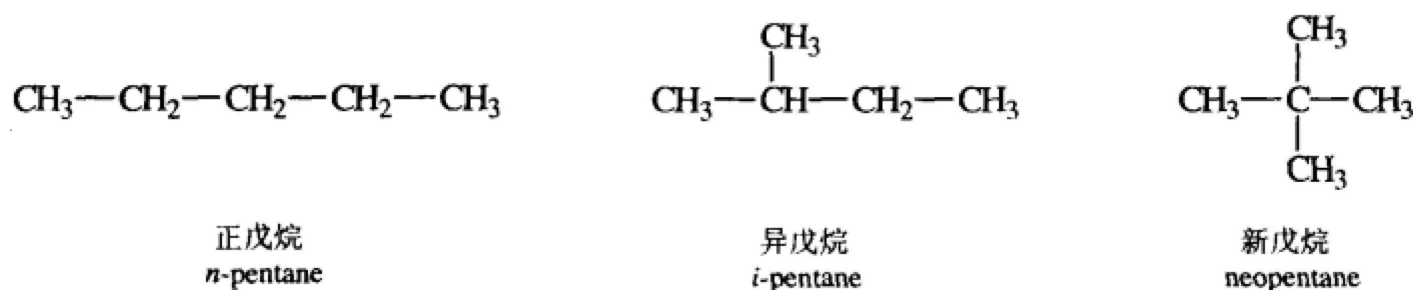
## 二、命　名

有机化合物种类繁多、结构复杂，又存在多种同分异构现象，须有一个完善的命名方法才能把它们区别开来。有机化合物的命名是有机化学的重要内容之一，烷烃的命名是命名各类有机化合物的基础，显得更为重要。

### （一）普通命名法

较简单的烷烃往往采用普通命名法，含1～10个碳原子的直链烷烃词首用甲、乙、丙、丁、戊、己、庚、辛、壬和癸表示，从含11个碳原子起用汉字数字表示。

从丁烷开始的烷烃有同分异构，用正（normal 或 *n*-）、异（iso 或 *i*-）和新（neo）的词头区别其同分异构体。“正”表示直链烷烃，“异”和“新”分别表示碳链一端有异丙基 $(CH_3)_2CH—$ 和新戊基 $(CH_3)_3C—$ 的烷烃，例如：



正戊烷 *n*-pentane　　异戊烷 *i*-pentane　　新戊烷 neopentane

这种命名方法应用范围有限，含六个碳原子以上的烷烃开始便不能用本法区分所有的构造异构体。

> 练习题 2.3　在 $C_6H_{14}$ 的构造异构体中，哪几种异构体不能用普通命名法命名。

### （二）系统命名法

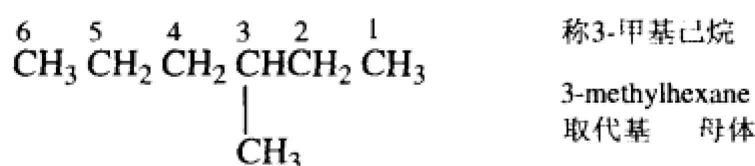
1．直链烷烃　根据烷烃分子中的碳原子数称某烷，某烷前面不需加正字，一些直链烷烃的名称见表 2-1。

**表 2-1　一些直链烷烃的名称**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $CH_4$ | 甲烷 | methane | $C_7H_{16}$ | 庚烷 | heptane |
| $C_2H_6$ | 乙烷 | ethane | $C_8H_{18}$ | 辛烷 | octane |
| $C_3H_8$ | 丙烷 | propane | $C_9H_{20}$ | 壬烷 | nonane |
| $C_4H_{10}$ | 丁烷 | butane | $C_{10}H_{22}$ | 癸烷 | decane |
| $C_5H_{12}$ | 戊烷 | pentane | $C_{11}H_{24}$ | 十一烷 | undecane |
| $C_6H_{14}$ | 己烷 | hexane | $C_{12}H_{26}$ | 十二烷 | dodecane |

2．含支链的烷烃　在命名时把其看作直链烷烃的取代衍生物，把支链（side chain）作为取代基。在整个名称中包括母体（parent）和取代基（substituting group）两部分，取代基部分

在前，母体部分在后。




（1）常见的烷基（alkyl）：烷基的英文是将烷烃中的词尾-ane 换成-yl，即 alkyl,常见的烷基及其英文名称见表 2-2。烷烃分子中去掉一个氢原子留下来的原子团称烷基，通式为 $C_nH_{2n+1}$，常以 R-表示。甲烷和乙烷分子中只有一种氢，相应烷基只有一种即甲基（Me）和乙基（Et），但从丙烷开始，相应的烷基就不止一种，下表为一些常见烷基的名称。

**表 2-2　一些烷基名称**

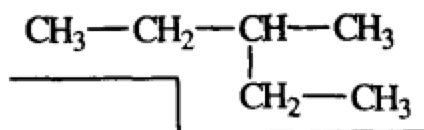
| 烷　烃 | 烷　基 | 烷基的名称 | 英文名称 | 英文简写 |
|---|---|---|---|---|
| $CH_3CH_2CH_3$（丙烷） | $CH_3CH_2CH_2$— | 正丙基 | *n*-propyl | *n*-Pr |
| | $CH_3\underset{\vert}{C}HCH_3$ | 异丙基 | *iso*-propyl | *i*-Pr |
| $CH_3CH_2CH_2CH_3$（正丁烷） | $CH_3CH_2CH_2CH_2$— | 正丁基 | *n*-butyl | *n*-Bu |
| | $CH_3CH_2\underset{\vert}{C}HCH_3$ | 仲丁基 | *sec*-butyl | *s*-Bu |
| $CH_3—\underset{CH_3}{\underset{\vert}{C}H}—CH_3$ 异丁烷 | $(CH_3)_2CHCH_2$— | 异丁基 | *iso*-butyl | *i*-Bu |
| | $(CH_3)_3C$— | 叔丁基 | *tert*-butyl | *t*-Bu |
| $(CH_3)_3CCH_3$（新戊烷） | $(CH_3)_3CCH_2$— | 新戊基 | *neo*-pentyl | |

在上表中，正某基和仲某基是指直链烷基的游离价在碳链的第一个（伯）和第二个（仲）碳原子上的烷基。新某基和异某基表示碳链末端有 $(CH_3)_3C$—和 $(CH_3)_2CH$—，且游离价在伯碳原子上的烷基。叔某基表示除去叔碳上的氢留下来的烷基。

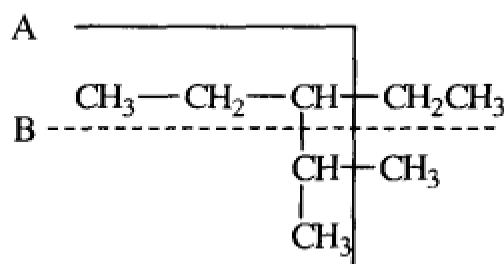
练习题 2.4　试写出下列烷基的名称。


（1）$CH_3CH_2CH_2CH_2$—　（2）$(CH_3)_2CH-CH_2-CH_2$—

（2）主链的选择：选择烷烃分子中最长的连续碳链作为主链，按其碳原子数称某烷。

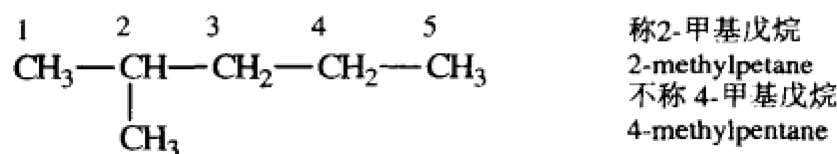



当分子中有几种等长碳链可选择时，应选择含取代基多的碳链为主链。在下列化合物中 A 和 B 链都含六个碳原子，但 A 链含取代基比 B 链多，前者有两个取代基（甲基和乙基），后者只有一个取代基（异丙基），所以选 A 链为主链，称 2-甲基-3-乙基戊烷。




2-甲基-3-乙基戊烷
2-methyl-3-ethylpentane

（3）主链的编号：从靠近取代基一端开始，用阿拉伯数字对主链碳原子依次编号，使取代基编号的位次最小，将取代基的位置和名称依次写在母体名称的前面（阿拉伯数字与汉字之间应加一短线“-”）。例如：



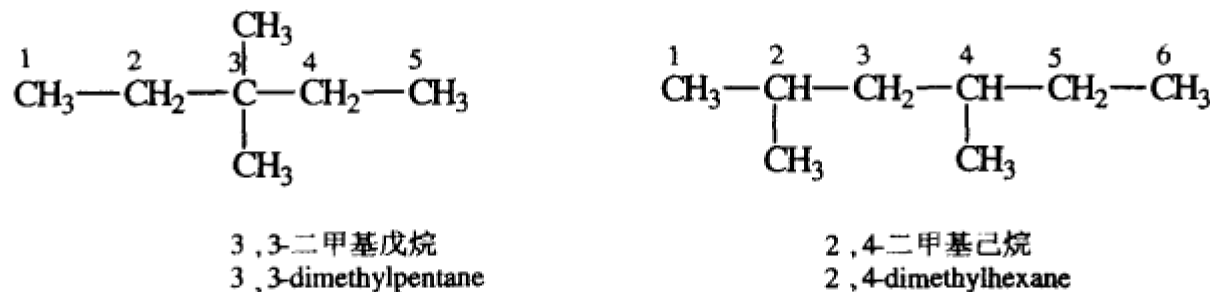
称2-甲基戊烷
2-methylpetane
不称 4-甲基戊烷
4-methylpentane

又如



称2, 6-二甲基-5-乙基辛烷
2,6-dimethyl-5-ethyloctane
不称 3,7-二甲基-4-乙基辛烷
3,7-dimethyl-4-ethyloctane

（4）书写取代基的规则：有几个相同的取代基时，将其名称并在一起，它的数目用汉字表示，表示取代基位置的阿拉伯数字之间应加一逗号。如：



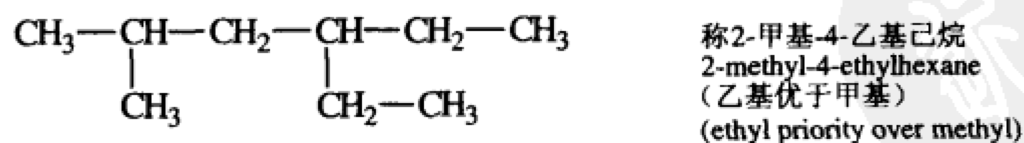
3，3-二甲基戊烷
3，3-dimethylpentane

2，4-二甲基己烷
2，4-dimethylhexane

有几种不同取代基时，名称的先后顺序应按“次序规则（sequence rule）” 排列，优先基团列在后面。

次序规则将在第三章讨论，这里只列出几种烷基的先后次序，次序为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、异戊基、异丁基、新戊基、异丙基、仲丁基、叔丁基。

例如：

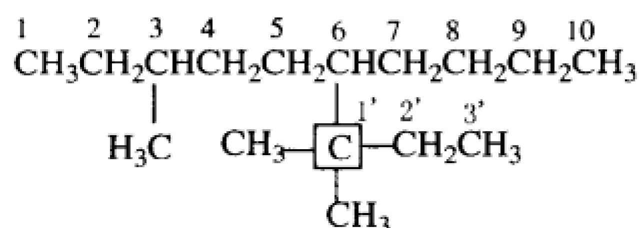


称2-甲基-4-乙基己烷
2-methyl-4-ethylhexane
（乙基优于甲基）
(ethyl priority over methyl)

在英语命名中，取代基按其字首的字母排列先后顺序。

（5）含复杂支链烷烃的命名:复杂支链是指支链上还有取代基的烷基。复杂支链的命名方法与命名烷烃类似，但选烃基最长链时应从与主链直接相连的那个碳原子开始（□内的碳原子），这条长链的编号亦要从该碳原子开始，然后将复杂支链的名称作为一个整体放在括号内，

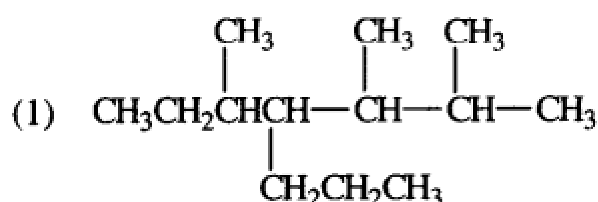
括号外冠以其在主链的位次。如不采用括号，则可用带撇的阿拉伯数字表示支链上取代基的位次。

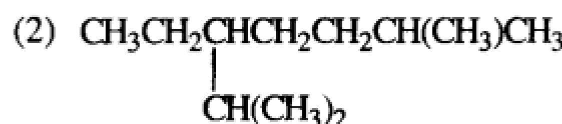


3-甲基-6-(1, 1-二甲基丙基)癸烷或3-甲基-6-1'，1'-二甲基丙基癸烷

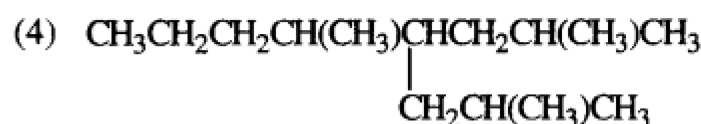
3-methyl-6-(1,1-dimethylpropyl)heptane or 3-methyl-6-1',1'-dimethylpropylheptane

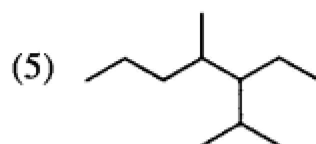
练习题 2.5 将下列化合物用系统命名法命名（包括中文和英文）

(1) 

(2) 

(3) 

(4) 

(5) 

**有机化学系统命名法简史**

1787 年，第一套化学命名法（Methode de no menclature chimique）在法国成功统一了当时常见的各种混乱的命名法，在科学界盛行起来。氢气（代替“燃气”）及氧气（代替“生命气体”）是根据“Méthode de no menclature chimique”命名的两个代表。正是在这次命名中，命名了一些重要的化合物，如硫酸、磷酸、碳酸及其盐类，但这种命名原则更适用于无机化合物。直到 19 世纪 30 年代，能反映化学成分的命名才开始在有机化学中出现。

1889 年，国际化学命名改革委员会成立。1892 年，这个委员会在瑞士召开了一个会议，有 34 位著名的欧洲化学家参加了这次会议。会议结束后，提出了有机系统命名法即“Geneva 规则”。这套命名法所创建的原则是我们现在系统命名法的前身。

1911 年，该委员会又举行了一次国际会议，但由于第一次世界大战，会议对 Geneva 规则未做任何重要的修正。1930 年，国际化学联合会成立，并于同年修改了规则，出版了“Liège 规则”。

二战后，国际化学联合会更名为国际纯粹及应用化学联合会（International Union of Pure and Applied Chemistry，IUPAC）。从 1949 年起，IUPAC 发表了关于规范化学命名的报告，有关有机化学的 IUPAC 最新规则于 1979 年出版，需要指出的是，同一个化合物用 IUPAC 规则命名时，常常有多种名称。

现今，IUPAC 规则已不仅是一个专业命名系统。化学文摘服务社调查了世界上所有与化学领域相关的主要科学期刊，并出版相关内容的简短摘要，它的出版物《化学文摘》和索引对于化学实验来说是非常必需的。多年来《化学文摘》的命名与 IUPAC 的命名非常相似，但近年来，化学知识的爆炸型发展就要求《化学文摘》完善它的命名系统，使得它的索引能够更好地适应计算机化的搜寻，这就意味着每个化合物都有自己独立的化学文摘名称。总体上来说，在化学名称与结构对应关系上 IUPAC 命名的科学性要高于化学文摘名。

1892 年，日内瓦国际化学会议首次拟定了一个系统命名有机化合物的原则。以后经过国际纯粹及应用化学联合会定期作了几次修改，所以也称为 IUPAC 命名法。我国根据这个命名原则，又结合中国文字特点制定出命名有机化合物的原则，亦称系统命名法。

## 三、结　构

烷烃分子中的碳—氢（C—H）和碳—碳（C—C）键都是σ键，它们是由碳的 $sp^3$ 杂化轨道和氢原子的 1*s* 轨道与其他碳原子的 $sp^3$ 杂化轨道沿轴向重叠形成的（图 2-1（a））。甲烷分子中的碳原子都呈正四面体结构，它的四个σ键从四面体中心分别伸向四个顶点，相互间的夹角为 109.5°（更精确的是 109°28′）。甲烷和乙烷分子的结构已被电子衍射光谱证实，它们中的 C—C 和 C—H 的键长和价键间的夹角如下图所示（图 2-1（b））。

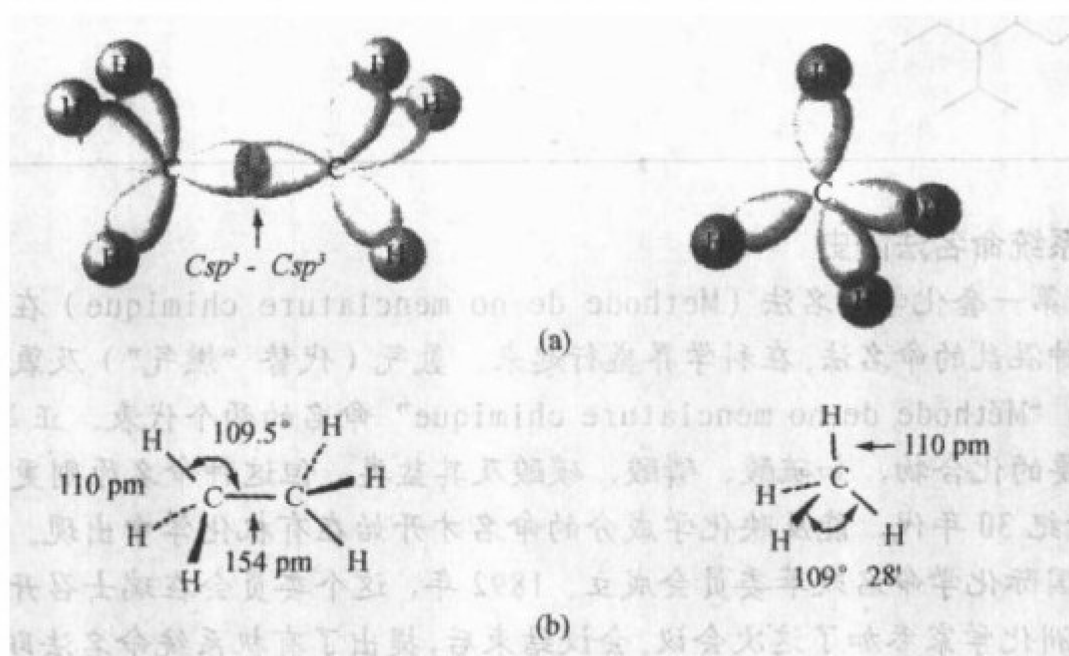



**图 2-1　烷烃的结构骼**

（a）C—H 和 C—C σ键　（b）键长和键角

有机分子的结构用平面式表示是不完善的，它只能表示分子中原子相互连接的顺序和方式（即只能表示构造），不能反映分子的整体结构，但因为书写较方便，在一般情况下仍用平面式或其简式来表示。

烷烃分子中的化学键 C—H 和 C—C 键都是σ键，在成键时两个原子轨道重叠程度较大，键较牢固。另外，σ键的成键轨道沿键轴对称分布，任一成键原子围绕键轴旋转时，不会改变

两个原子轨道的重叠程度（如图 2-2 所示），因此围绕σ键可“自由旋转”。下面将讨论围绕烷烃 C—C 旋转时分子立体形象变化的情况。

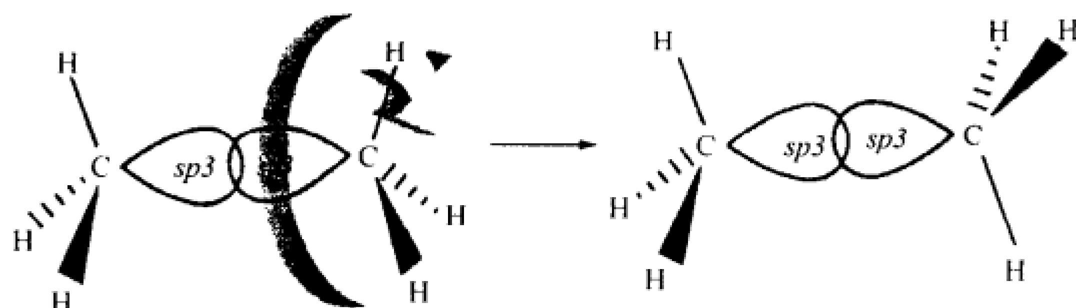



图 2-2 围绕 C—C σ键旋转不会改变成键轨道的重叠程度

## 四、构 象

当围绕烷烃分子中的 C—C σ键旋转时，分子中的氢原子或烷基在空间的排列方式即分子的立体形象不断地变化。这种由于围绕σ键旋转所产生的分子的各种立体形象称为构象（conformation）。

### （一）乙烷的构象

图 2-3（a）表示乙烷分子的一种立体形象，沿 C—C 键的轴向观察，两个碳原子上 C—H 键之间的夹角为 0°，前后两个碳原子上的氢处于重叠位置。如将模型 2-3（a）中一个甲基不动，另一个甲基围绕 C—C 键旋转，随着两个碳原子上 C—H 键间的夹角不断变化，分子中的氢在空间的排列方式亦在改变，当旋转到两个 C—H 键的夹角为 60° 时用图 2-3（b）表示。

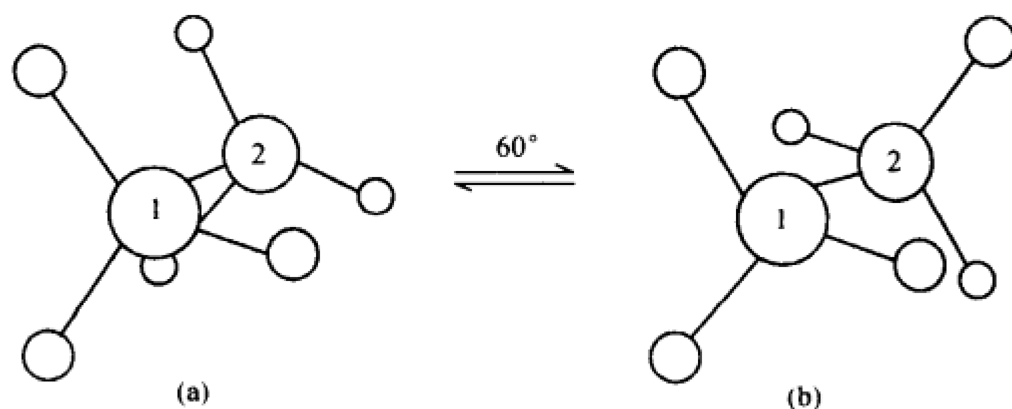



图 2-3 乙烷分子的棒球模型

（a）重叠式构象 （b）交叉式构象

图 2-3（a）和（b）所示的立体形象分别称为乙烷的重叠式构象（eclipsed conformer）和交叉式构象（staggered conformer）。围绕（a）的 C—C 键旋转 60°、180° 和 300° 都是交叉式构象；而旋转 120°、240° 和 360° 都是重叠式构象。实际上围绕 C—C σ键旋转过程中，分子还有无数种构象，重叠式和交叉式构象只是其中两种典型构象。

用物理化学方法研究乙烷构象与能量间关系时表明，重叠式比交叉式构象的能量高 12.6 kJ/mol，这可能是由于在重叠式中两个碳原子上的 C—H 键靠得较近，成键电子间的排斥作用

产生一种张力，称其为扭转张力（torsional strain）。因重叠式的能量比交叉式高，因此从一个交叉式转变成另一个交叉式，分子必须越过这个能垒（图 2-4）。由此可见，围绕σ键旋转并非完全自由，但由于两种构象间能量差别很小，在室温下此能量可由分子的热运动提供，因此这两种构象间在室温下可以迅速转化，但交叉式构象出现的几率较多，所以交叉式构象称为稳定构象或优势构象。

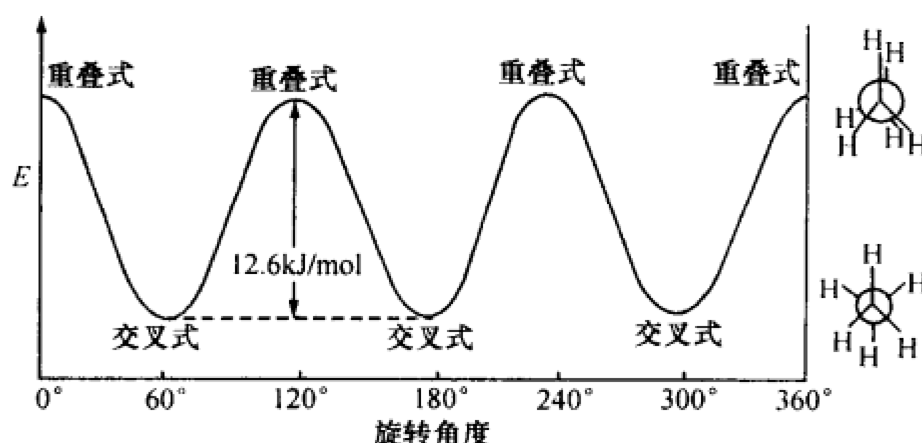
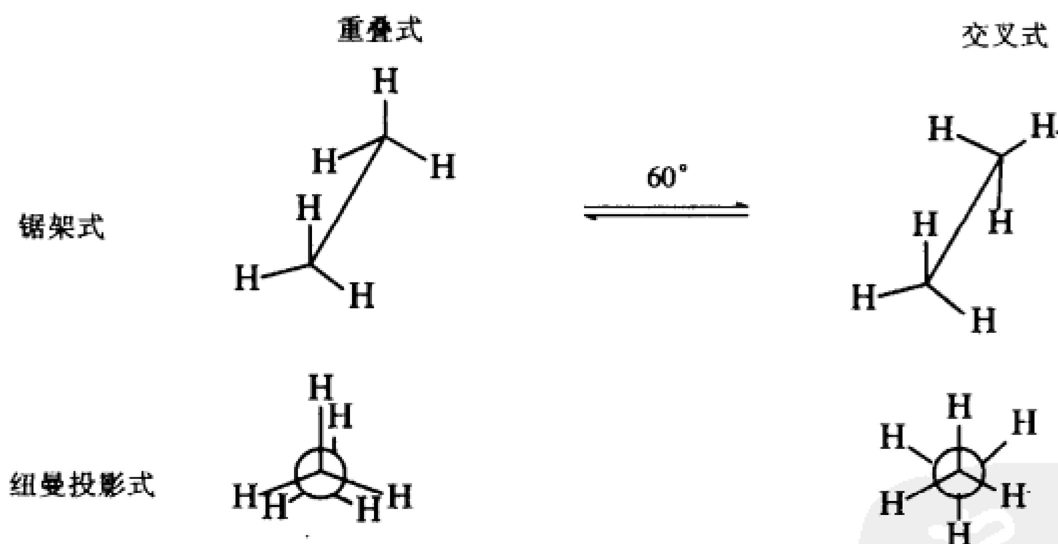



图 2-4 围绕乙烷 C—C σ键旋转时分子的构象和能量变化

乙烷分子的构象常用锯架式（andiron formula）和纽曼（Newman）投影式表示。纽曼投影式是沿 C—C 键的键轴投影而得。在纽曼投影式中，从圆圈中心伸出的三条线表示离观察者近的那个碳原子上的价键，而从圆周向外伸出的三条线表示离观察者远的那个碳原子上的价键。




（二）丁烷的构象

因在丁烷 $\overset{1}{C}H_3—\overset{2}{C}H_2—\overset{3}{C}H_2—\overset{4}{C}H_3$ 的 $C_2$ 和 $C_3$ 上都连有一个体积较氢原子大的甲基，这两个甲基在空间的排列方式对分子的能量有较大的影响，因此这里只讨论围绕 $C_2—C_3$ σ键旋转时的情况。若从两个甲基处于重叠式的（1）开始围绕 $C_2—C_3$ 键旋转，每旋转 60° 后两个甲基在空间的排列变化如下：

| | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 旋转角度 | 0° | 60° | 120° | 180° | 240° | 300° |
| | 全重叠式 | 邻位交叉式 | 部分重叠式 | 对位交叉式 | 部分重叠式 | 邻位交叉式 |

因式（2）和（6），（3）和（5）的能量相同，因此围绕 $C_2-C_3$ 旋转，丁烷有四种典型构象：对位交叉式（anti），邻位交叉式（gauche），部分重叠式和全重叠式。

根据中国化学会 1980 年推荐使用的《有机化学命名原则》，对位交叉式叫做反叠式；邻位交叉式叫做顺错式；全重叠式称顺叠式。为方便起见，本书仍用习惯名称。

在对位交叉式中，两个体积大的甲基相距最远，能量最低，为优势构象。邻位交叉式中，两个甲基间的距离仍小于范德华（Van der waals）半径之和，因此仍有排斥作用，能量高于对位交叉式，低于重叠式。全重叠式构象中有两个体积大的甲基处于重叠式位置，范德华斥力较大，另外还有 C－H 的重叠，因此能量最高，是最不稳定的构象。部分重叠式中有 $CH_3$ 和氢以及氢和氢的重叠，能量亦较高，但比全重叠式低。因此四种构象稳定性的次序为：

对位交叉式 > 邻位交叉式 > 部分重叠式 > 全重叠式式

最稳定构象　　　　　　　　　　最不稳定构象

图 2-5 为丁烷围绕 $C_2-C_3$ 旋转时分子立体形象和能量变化图。这四种构象中，对位交叉式和全重叠式间能量差别最大，为 18.8 kJ/mol。但在室温下这几种构象间仍能相互转化，只是对位交叉式所占的份额最多。



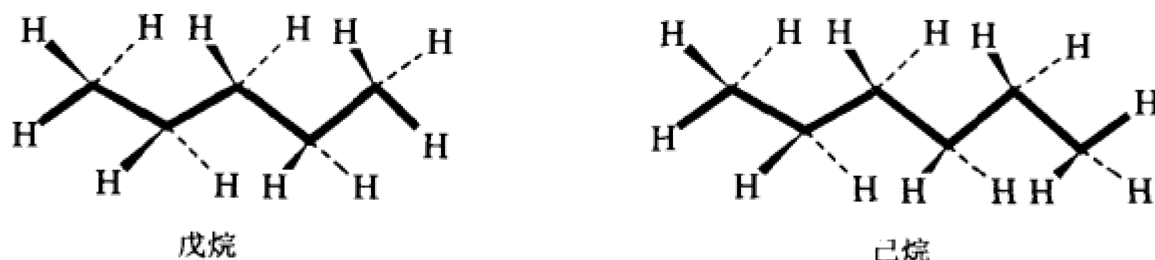
**图 2-5　围绕丁烷 $C_2-C_3$ σ 键旋转时分子的构象和能量变化**

练习题 2.6　写出围绕戊烷 $C_1-C_2$ 和围绕戊烷 $C_2-C_3$ σ 键旋转的典型构象，用纽曼投影式和锯架式表示，并指出其优势构象。

练习题 2.7　写出围绕己烷 $C_3-C_4$ σ 键旋转的优势构象，用纽曼投影式和锯架式表示。

值得注意的是，在化学反应中，分子不一定都以优势构象参与反应。另外，影响构象稳定性的因素，除上述已提及的扭转张力和范德华斥力以外，有时还有偶极—偶极相互作用以及氢键等影响，在这些情况下，分子的优势构象不一定都是对位交叉式。

在丁烷的优势构象中，四个碳原子呈锯齿形排列，含更多碳原子的烷烃分子在气态和液态时，一般都可以围绕C—C键旋转，各种构象间亦能迅速转化。但在晶格中，直链烷烃的碳链排列成锯齿形，C—H键都处于交叉位置，这种构象不仅能量较低，并且在晶格上排列亦较紧密。




## 五、物理性质

有机化合物的物理性质通常是指物态、沸点、熔点、密度、溶解度和光谱性质等，这些性质在有机化合物的合成、分离、提纯、贮存和结构测定等方面都是十分有用的。有机化合物的数目庞大，物理性质各异，但各类有机化合物具有某些共同的物理性质，如烷烃都不溶于水且比水轻等。但在同系列中的化合物，它们的沸点和熔点等是有差别的，一些烷烃的熔点、沸点和密度见表2-3。总的说来，有机化合物的物理性质取决于它们的结构和分子间的作用力。

**（一）分子间作用力**

分子间的作用力（intermolecular force）有偶极-偶极（dipole-dipole）相互作用的吸引力、范德华力（Van der waals）和通过氢键产生的吸引力。偶极—偶极相互作用是在极性分子间产生的（图2-6（a））。

分子中电子在不停地运动，电子云可发生瞬时的偏移使分子的正负电荷中心暂时不重合而产生瞬时偶极。一个分子的瞬时偶极又影响邻近分子的电子分布，诱导出一个相反的偶极。这两种瞬时偶极之间有微小的吸引力，这种吸引力称为色散力（图2-6（b））。色散力有加和性，随分子中原子的数目增多而增大。色散力还和分子间的距离有关，它只能在近距离内直接接触部分间才能有效地作用，随着分子间距离增加，色散力很快减弱。

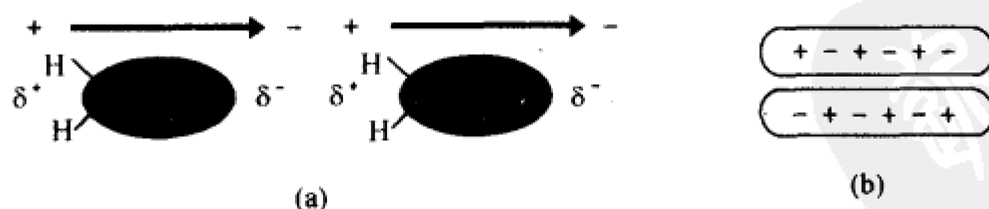



**图2-6 分子间作用力**

（a）偶极-偶极相互作用 （b）色散力的相互作用

氢键是在含O—H、N—H和H—F的化合物中才能产生，氢键不仅对有机化合物的沸点和溶解度等有很明显的影响，而且对决定生物大分子如蛋白质和核酸的形状起关键作用，而分子

的形状又能决定它们的生物活性。

（二）沸点

含 $C_1$~$C_4$ 的烷烃在通常条件下都是气体，含 $C_5$~$C_{17}$ 的直链烷烃为液体。直链烷烃的沸点（boiling point，简写 bp）随分子中碳原子数增加而增高。在低级烷烃中，沸点随分子量加大而增高很明显，但随分子量的增大，同系物间沸点的差距逐渐减小，见表 2-3 和图 2-7。在同分异构体中，含直链的异构体比含支链的异构体沸点高，支链越多，沸点越低（表 2-3）。

表 2-3 正烷烃的物理常数

| 名 称 | 分 子 式 | 沸点/℃ | 熔点/℃ | 密度（$10^3kg/m^3$）（20℃） |
|---|---|---|---|---|
| 甲烷 | $CH_4$ | -161.7 | -18.26 | —— |
| 乙烷 | $C_2H_6$ | -88.6 | -172.0 | —— |
| 丙烷 | $C_3H_8$ | -42.2 | -187.1 | 0.5000 |
| 丁烷 | $C_4H_{10}$ | -0.5 | —— | 0.5788 |
| 戊烷 | $C_5H_{12}$ | 36.1 | -129.7 | 0.6260 |
| 已烷 | $C_6H_{14}$ | 68.7 | -94.0 | 0.6594 |
| 庚烷 | $C_7H_{16}$ | 98.4 | -90.5 | 0.6837 |
| 辛烷 | $C_8H_{18}$ | 125.7 | -56.8 | 0.7028 |
| 壬烷 | $C_9H_{20}$ | 150.7 | -53.7 | 0.7179 |
| 癸烷 | $C_{10}H_{22}$ | 174.0 | -29.7 | 0.7298 |
| 十一烷 | $C_{11}H_{24}$ | 195.8 | -25.6 | 0.7404 |
| 十二烷 | $C_{12}H_{26}$ | 216.3 | -9.6 | 0.7493 |
| 十三烷 | $C_{13}H_{28}$ | 235.5 | -6 | 0.7568 |
| 十四烷 | $C_{14}H_{30}$ | 251 | 5.5 | 0.7636 |
| 十五烷 | $C_{15}H_{32}$ | 268 | 10 | 0.7688 |
| 十六烷 | $C_{16}H_{34}$ | 280 | 18.1 | 0.7749 |
| 十七烷 | $C_{17}H_{36}$ | 303 | 22.0 | 0.7767 |
| 十八烷 | $C_{18}H_{38}$ | 308 | 28.0 | 0.7767 |
| 十九烷 | $C_{19}H_{40}$ | 330 | 32.0 | 0.7776 |
| 二十烷 | $C_{20}H_{42}$ | —— | 36.4 | 0.7777 |

烷烃是非极性分子，分子间只有微弱的色散力相互吸引。从甲烷到丁烷，分子间的吸引力还不足以将它们凝集成液态，因此都呈气态。因色散力有加和性，随分子中碳原子数和氢原子数目增加，色散力加大，分子就不容易脱离液面，因此直链烷烃的沸点随分子量增加而有规律地增加。

在低级烷烃中每增加一个 $CH_2$，对两个烷烃分子量的比例影响较大，如甲烷和乙烷分子量分别为 16 和 30，约为 1∶2，因此沸点差别较明显，在高级烷烃中，这种影响就显得不重要了，因此沸点差别很小。支链烷烃与同分子量的直链烷烃相比沸点较低，这是由于受支链的影响，分子不能紧密靠在一起，接触面积小，色散力比直链烷烃小。

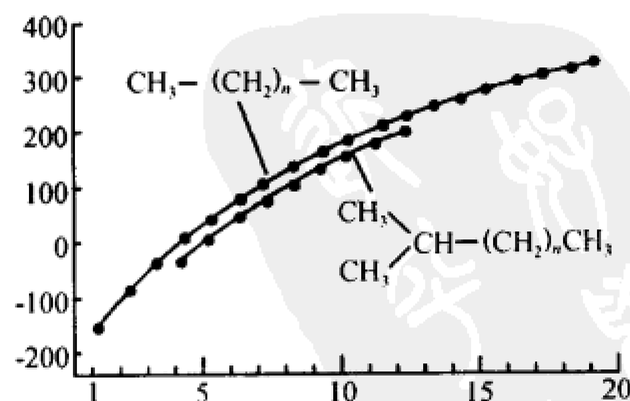
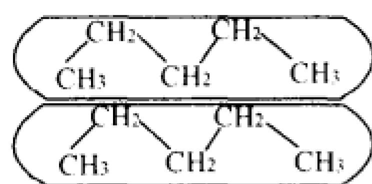
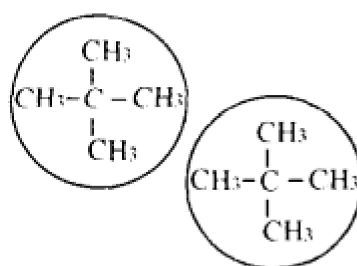



图 2-7 烷烃的沸点



分子接触面积大



分子接触面积小

**（三）熔点**

直链烷烃熔点（melting point，简写 mp）的变化与沸点变化有相似的规律，随分子量的增加而升高，但与沸点的升高有所不同，偶数碳原子的烷烃比奇数碳原子的烷烃升高的幅度大一些，分别构成两条熔点曲线（图 2-8）。在同分异构体中，熔点高低的顺序与沸点亦不同，如异戊烷比正戊烷低，而新戊烷比正戊烷高（见表 2-4），这是因为熔点不仅和分子间的作用力有关，还与分子在晶格中堆积的紧密程度有关，分子越对称，分子在晶格中的排列越紧密，熔点就越高。新戊烷分子是高度对称的，因此熔点比直链烷烃高得多。

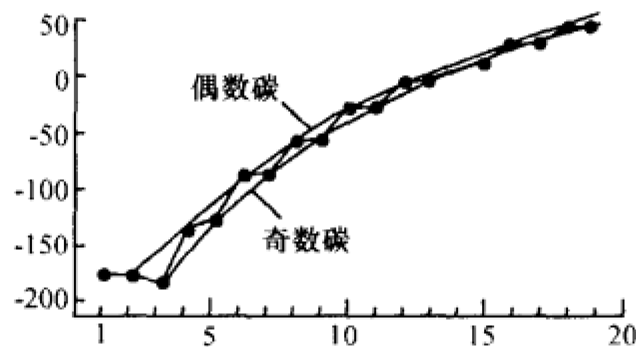


图 2-8 烷烃的熔点

表 2-4 戊烷异构体的沸点和熔点

| | $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$ | $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$ | $C(CH_3)_4$ |
|---|---|---|---|
| 沸点/℃ | 36 | 28 | 9.5 |
| 熔点/℃ | -130 | -160 | -17 |

**（四）密度**

烷烃是所有有机化合物中密度（density）最小的一类化合物，它们的密度都小于 1。由于烷烃分子间引力弱，所以排列疏松，单位体积容纳的分子数少，因而密度较低。虽然随分子量增加密度有所增加，但不明显，这是因为分子间引力增加的同时，分子体积也在增加，单位体积内的分子数仍较少。水的密度比烷烃大，是由于水分子间有强烈的氢键引力，排列得非常紧密，单位体积内容纳的水分子较多。

**（五）溶解度**

对于溶解度（solubility）有一条“极性相似者相溶”的经验规律。烷烃是非极性分子，不溶于极性很大的水，而溶于低极性的苯和四氯化碳等。

练习题 2.8 试比较（1）丁烷、丙醇和丙胺沸点；（2）丁烷、甲基乙基醚 $CH_3-O-CH_2CH_3$ 和丙醇在水中的溶解度。

**（六）波谱性质**

1．核磁共振氢谱　烷烃分子中的 C—H 是非极性键，氢核的屏蔽效应较大，共振吸收出现在高场，化学位移较小，δ 值在 0.9～1.8 之间。

2．红外吸收光谱　烷烃分子只含 C—C 和 C—H 键，C—C 键的吸收很弱，对结构分析没有价值。烷烃的特征吸收峰主要是 C—H 伸缩振动和弯曲振动产生的，伸缩振动在 3000~2850cm$^{-1}$ 之间，一般有强吸收，弯曲振动在 1465~1340cm$^{-1}$ 之间。图 2-9 为己烷的红外吸收光谱图。

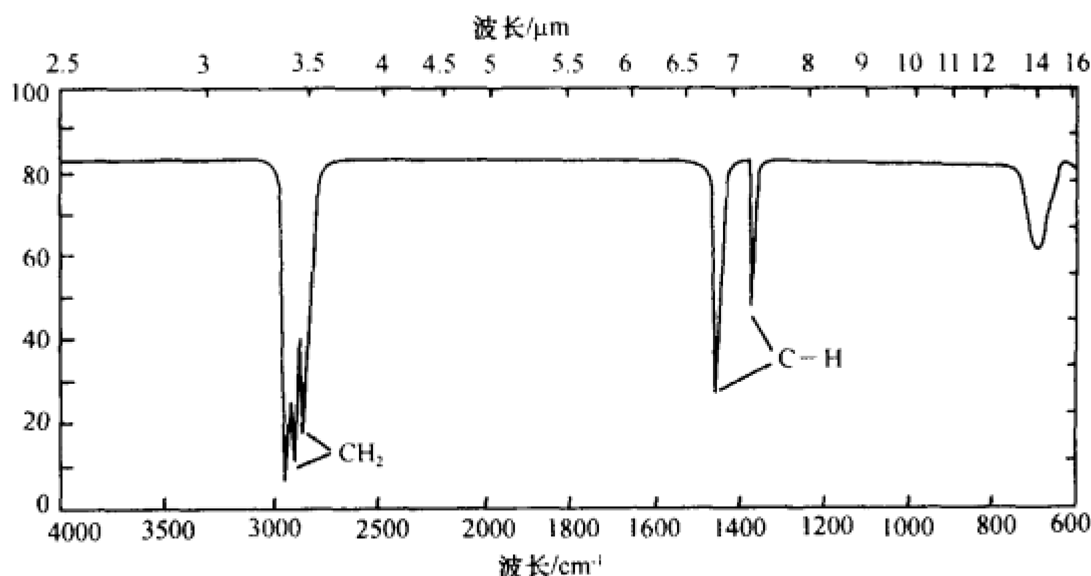
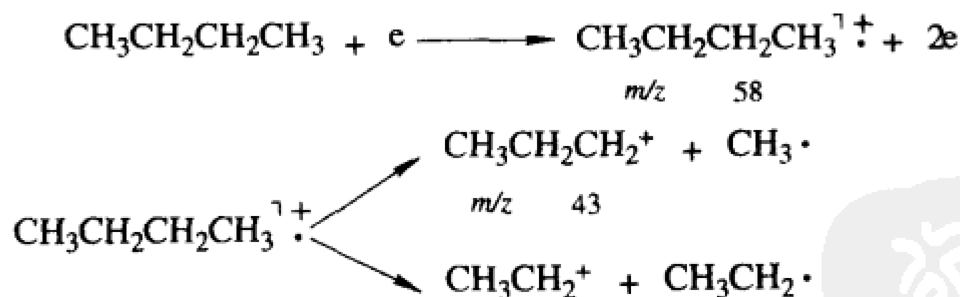



图 2-9　己烷的红外吸收光谱图

3．质谱　正烷烃中所有 C—C 键的键能是相同的，分子离子可在任何一个 C—C 键断裂，产生含不同碳数的碎片离子，一般 *m/z* 为 M-15、M-29、M-43、M-57 等，它们相当于分子离子中去掉甲基、乙基、丙基和丁基。相邻两个峰间的 *m/z* 相差为 14，这是烷烃质谱的特点之一，其中丰度最大的常为 43 和 57。例如，丁烷的质谱中丰度最大的是 43（图 2-10）。它的分子离子峰裂解的主要方式如下：



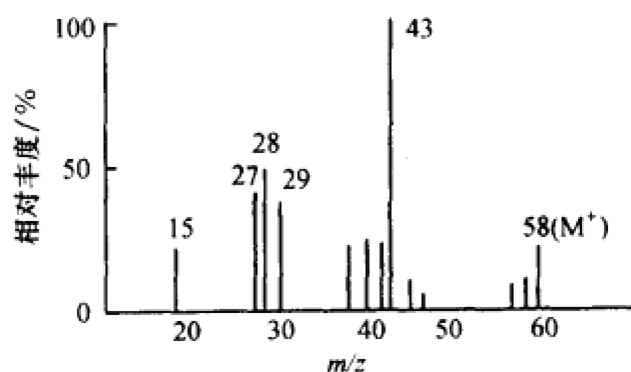




图 2-10　丁烷的质谱图

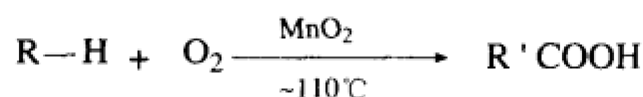
具支链的烷烃分子离子峰一般断裂在支链处，异己烷的主要断裂方式和质谱图见第一章。

## 六、化学反应

烷烃的化学性质与物理性质都取决于结构，因烷烃分子中的 C—H 和 C—C 都是非极性的 σ 键，对一般的化学试剂表现出很大的稳定性，通常与强酸、强碱、氧化剂和还原剂都不发生反应，但在一定条件下，C—H 和 C—C 键也可断裂而发生某些化学反应。

### （一）氧化和燃烧

高级烷烃如石蜡，部分氧化得高级脂肪酸，可作为生产肥皂的原料：



$$R—H + O_2 \xrightarrow[\sim 110℃]{MnO_2} R'COOH$$

（20~30碳烷烃）

烷烃在空气或氧气存在下点燃，完全燃烧生成二氧化碳和水，同时放出大量热量。



$$C_nH_{2n+2} + \left(\frac{3n+1}{2}\right) O_2 \longrightarrow nCO_2 + (n+1)H_2O + 热量$$

因能放出大量热量，因此烷烃是人类应用的重要能源之一。如在燃烧时供氧不足，燃烧不完全，就有大量的一氧化碳等有毒物质产生。

在标准状态下，一摩尔烷烃完全燃烧所放出的热量称燃烧热，用 $\Delta H_c^{\ominus}$ 表示。燃烧热可以精确测定，表 2-5 为一些烷烃的燃烧热。

表 2-5 一些烷烃的燃烧热

| 化合物 | $\Delta H_c^{\ominus}$ kJ/mol | 化合物 | $\Delta H_c^{\ominus}$ kJ/mol |
|---|---|---|---|
| $CH_4$ | 891.1 | | |
| $CH_3CH_3$ | 1560.8 | | |
| $CH_3CH_2CH_3$ | 2221.5 | | |
| $CH_3(CH_2)_2CH_3$ | 2878.2 | $CH_3CH(CH_3)CH_3$ | 2869.8 |
| $CH_3(CH_2)_3CH_3$ | 3539.1 | $CH_3CH(CH_3)CH_2CH_3$ | 3531.1 |

从上表可看出，直链烷烃每增加一个系差 $CH_2$，燃烧热平均增加 658.6 kJ/mol。还可以看出烷烃的同分异构体中，带支链的烷烃比直链烷烃的燃烧热小。图 2-11 为正丁烷和异丁烷的燃烧热，这两个异构体燃烧时耗用氧的数量一样，最后生成的产物一样，因此燃烧热的差别反映了它们内能的高低和稳定性的大小。内能越高，燃烧热越大；反之，内能越低，燃烧热越小。异丁烷的燃烧热比正丁烷小，说明它的内能较低。

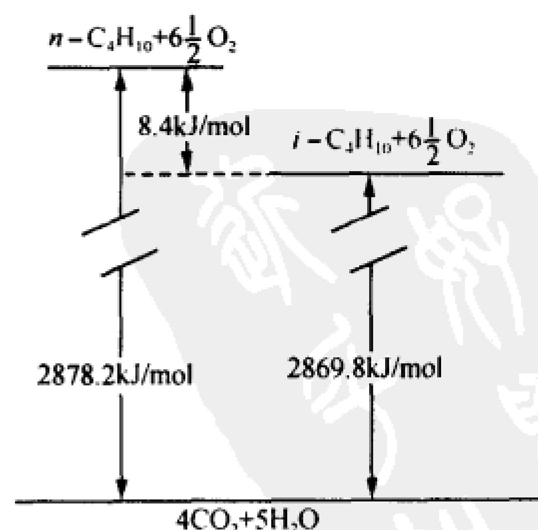



图 2-11 正丁烷和异丁烷的燃烧热

练习题 2.9 试推测（1）辛烷（2）2,2-二甲基己烷（3）新辛烷和（4）2,2,3,3-四甲基丁烷燃烧热大小的次序。

**（二）热裂反应**

烷烃在隔绝空气和高温条件下反应，分子中碳-碳键断裂，生成小分子的烷烃，也可转变成烯烃和氢气等复杂混合物。如将丁烷加热至 600℃反应，所得产物中含有甲烷、乙烷、乙烯和丙烯等。高级烷烃热裂产物更为复杂。



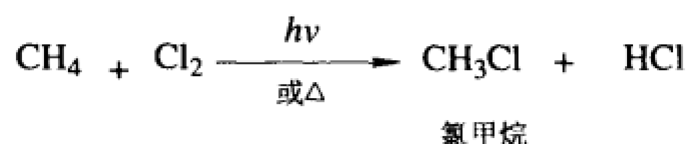
$$CH_3CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{600℃} CH_4 + CH_3CH_3 + CH_3CH_2CH_3 + CH_2{=}CH{-}CH_3 + CH_2{=}CH_2 \text{ 等}$$

烷烃的热裂反应主要用于生产燃料、低分子量的烷烃和烯烃等化工原料。近年来烷烃的热裂已被催化裂解所代替，从而进一步提高了石油的利用率和汽油的质量，亦为生产更多的化工原料（乙烯、丙烯和丁二烯等）提供了良好的途径。

**（三）甲烷的卤代反应**

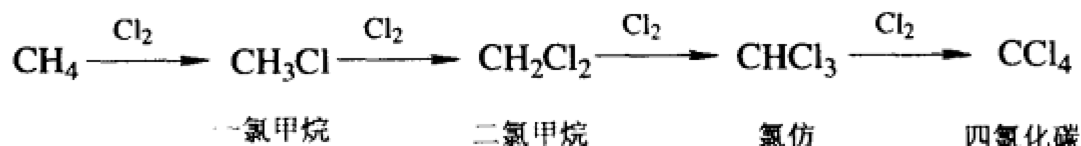
烷烃和卤素在光照（$hv$）或加热（Δ）条件下，烷烃分子中氢原子被卤素取代的反应称烷烃的卤代反应。

在紫外光照射或加热到 250～400℃时，甲烷能和氯气剧烈地反应，生成氯甲烷和氯化氢：



$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow[\text{或}\Delta]{hv} \underset{\text{氯甲烷}}{CH_3Cl} + HCl$$

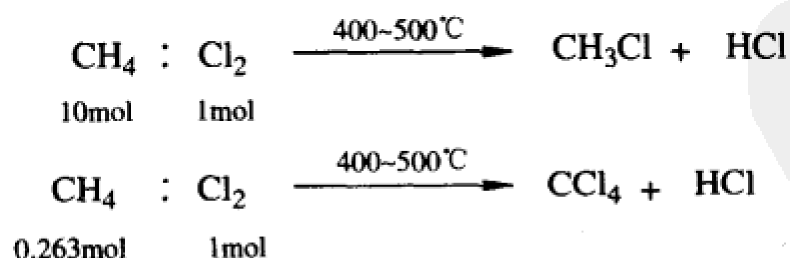
甲烷的氯代反应较难停留在一氯代阶段，氯甲烷可继续氯代生成二氯甲烷、三氯甲烷（即氯仿，chloroform）、四氯化碳。



$$CH_4 \xrightarrow{Cl_2} \underset{\text{一氯甲烷}}{CH_3Cl} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\text{二氯甲烷}}{CH_2Cl_2} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\text{氯仿}}{CHCl_3} \xrightarrow{Cl_2} \underset{\text{四氯化碳}}{CCl_4}$$

氯仿是一种麻醉剂（现很少用于临床）。四氯化碳可用作灭火材料。二氯甲烷、氯仿、四氯化碳都可作溶剂。

如改变甲烷和氯气的用量可使反应控制在一氯代阶段或使反应主要生成四氯化碳：



$$\underset{10mol}{CH_4} : \underset{1mol}{Cl_2} \xrightarrow{400\text{~}500℃} CH_3Cl + HCl$$

$$\underset{0.263mol}{CH_4} : \underset{1mol}{Cl_2} \xrightarrow{400\text{~}500℃} CCl_4 + HCl$$

甲烷与溴的反应，也要在高温或紫外光照射下才能进行，生成一溴甲烷、二溴甲烷、三溴甲烷和四溴化碳。若控制好反应条件，亦能使反应生成某一主要产物，但溴代反应比氯代反应慢。甲烷与碘很难反应，要使反应顺利进行必须加氧化剂，以破坏生成的碘化氢。甲烷与氟的反应非常剧烈，难以控制。因此常用甲烷的氯代和溴代反应。从上述几种卤素与甲烷的反应情

况，可排列出卤素的反应活性（reactivity）次序，即：



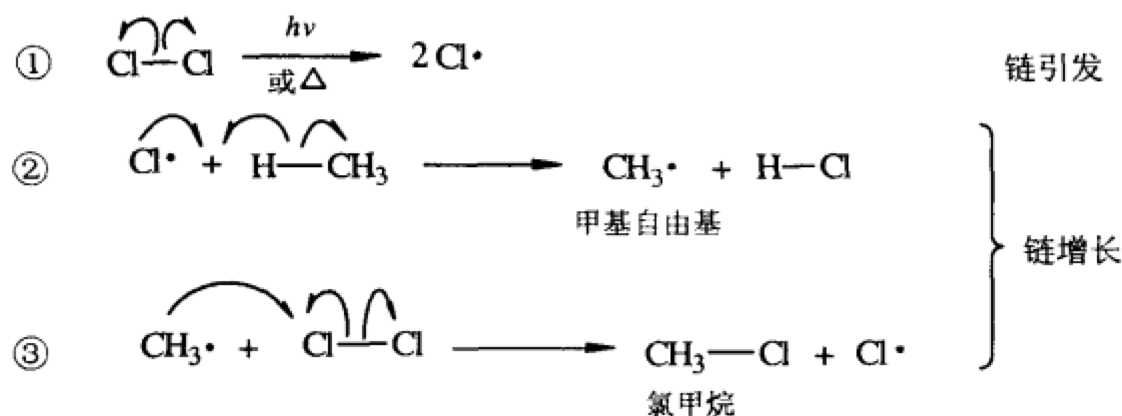

比较反应活性就是比较反应速率。在卤素与甲烷反应时，氯比溴活泼，意思就是指在相同条件下（浓度和温度等相同），氯与甲烷的反应比溴快。

**（四）甲烷卤代的反应机理**

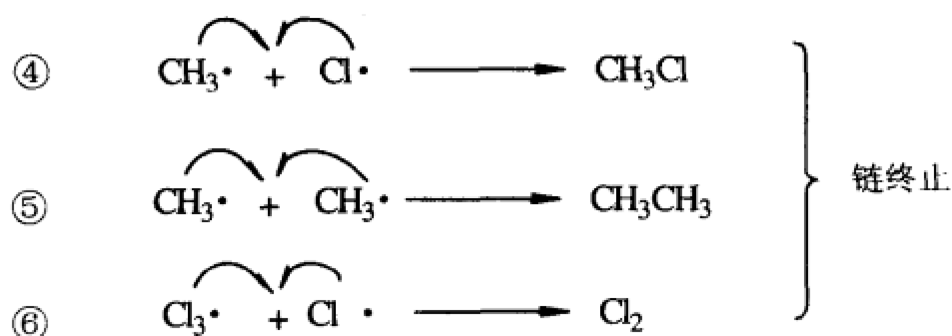
反应机理（reaction mechanism）又称反应历程，是描述反应物如何逐步变成产物的过程，包括反应分几步进行、每步反应中旧键断裂和新键形成的情况以及反应条件对反应速率影响等等。学习和掌握反应机理有助于认识反应本质，从而达到控制和利用反应的目的，亦有助于认识各种反应之间的内在联系，便于总结和记忆大量的有机反应。

反应机理是在综合实验事实后提出的理论假设。现在公认的反应机理是符合目前已观察到的反应事实，但并不能说明已到了最终的证实。随着新现象和事实的发现，现有的机理可能得到进一步的完善和肯定，也可能需要修正，或者完全被废弃。

1. 自由基链锁反应　甲烷与氯气需在光照或加热的条件下进行反应，若在室温及暗处，氯化反应就不能发生。反应体系中如有少量氧存在，会使反应推迟一段时间后才能正常进行。根据以上事实和其他一些反应现象，提出了下列所示的反应机理：




再重复 ②、③ ……




首先，氯分子通过光或热获得能量，共价键均裂成两个具单电子的氯原子。

氯原子是具单电子的原子，有强烈的配对电子倾向，非常活泼，它与甲烷分子碰撞，夺取甲烷分子中的氢形成氯化氢，同时甲烷变为具单电子的甲基自由基 $CH_3\cdot$ ②。

甲基自由基是活性中间体，性质十分活泼。当它与氯分子碰撞时，夺取氯原子形成氯甲烷和一个新的氯原子③。新生的氯原子重复上面反应②和③，不断地生成氯甲烷，但这两个反应不会无限地进行下去，活泼的、低浓度的自由基也有碰撞机会，发生反应④、⑤和⑥。

由于甲烷氯化反应经自由基中间体，又因整个反应就像一个锁链，一经引发，就一环扣一环地进行下去，因此称自由基链锁反应（free radical chain reaction）。在氯与甲烷的反应中，体系只要吸收一个光子，②和③反应就能反复进行达数千次，生成数千个氯甲烷分子。

自由基链锁反应的共同特点是反应分三个阶段。第一阶段产生活泼的氯自由基 Cl· ，使链反应开始，称链的引发阶段（chain initation step）；第二阶段包括两步反应②和③，是链的增长阶段（又称传播阶段）（chain propagation step）。这两步反应反复进行，不断地形成新的自由基和产物，是整个链锁反应的重要阶段，亦是生成产物的主要阶段；第三阶段为链的终止阶段（chain termination step），在这个阶段中，反应体系中的自由基间相互碰撞，使自由基消失和链反应终止。

如果体系中存在少量的氧，则氧与甲基自由基生成新的自由基“$CH_3$—O—O·”，它的活性远远低于甲基自由基，几乎使链反应不能进行下去。因此，只要发生一个这样的反应，就终止了一条链的反应，不再形成几千个氯甲烷分子，大大减慢反应速度。但如果外界条件依然存在，过一段时间，氧完全消耗后，反应又能继续进行。这种能使自由基反应减慢或停止的物质称自由基反应抑制剂（inhibitor）。



如果在反应物中加入易产生自由基的试剂，如过氧化苯甲酰，可导致自由基反应的发生，这类试剂称为引发剂（参见第六章，烯烃的自由基加成反应）。

2. 甲基自由基的结构　近年来随着仪器分析方法的发展，借助仪器分析证实了自由基机理的真实性，并确定甲基自由基具有图 2-12 所示的结构：甲基自由基 $CH_3$ 中所有原子在同一平面上，碳原子以三个 $sp^2$ 杂化轨道分别与氢的 1$s$ 轨道重叠形成三个 σ 键，碳原子上未参与杂化的 $p$ 轨道与三个 σ 键的平面垂直，它占有一个电子。

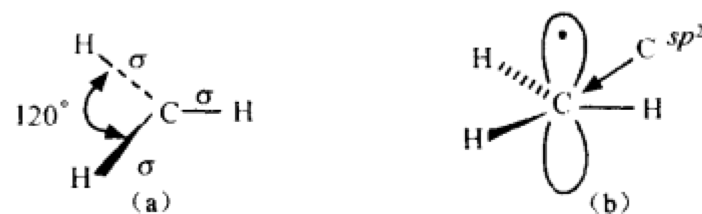



**图 2-12　甲基自由基的结构**

（a）三个 σ 键在同一平面上

（b）单电子所占的 $p$ 轨道与 σ 键的平面垂直

上述甲烷卤代反应的机理很好地解释了反应所需的条件和其他一些实验现象，但还不能说明几种卤素反应活性次序。因此下面将讨论甲烷氯代反应过程中的能量变化和过渡态等有关内容。

**（五）甲烷卤代反应过程中的能量变化**

1. 反应热　反应热又称热焓差（Δ$H$），是标准状态下反应物与生成物焓之差，其数值可从键的离解能估计（见第一章）。甲烷卤化反应物 Δ$H$ 见表 2-6

**表 2-6　甲烷卤代反应的反应热 Δ$H$（kJ/mol）**

| 反　应 | $F_2$ | $Cl_2$ | $Br_2$ | $I_2$ |
|---|---|---|---|---|
| ① X-X→2X· | +159 | +243 | +192 | +151 |
| ② $CH_3$-H+X· →$CH_3$· +HX | -130 | +4 | +67 | +140 |
| ③ $CH_3$·+X-X→$CH_3$-X+X· | -293 | -105 | -101 | -83 |
| 总的 Δ$H$ | -423 | -104 | -34 | +55 |

反应热是化学反应中能量变化的宏观表现，它虽然可反映反应可行性和限度，但真正能决定反应速率的是活化能（*E*a）。

2．活化能　甲烷与氯原子反应生成甲基自由基这一步的Δ*H* 为+4kJ/mol，是吸热反应，似乎只需提供 4kJ/mol 的能量就可以使反应发生，但实际需要提供 17kJ/mol 的能量才能使反应发生。甲烷与溴原子反应生成甲基自由基的那一步需提供的能量是 75kJ/mol，而不是 67kJ/mol（见图 2-13、2-14）。为使反应发生，由分子碰撞提供的最低能量，称活化能（*E*a）。

在吸热反应中，活化能至少和反应热一样大（$Ea \geq \Delta H$）。如上面的甲烷与 X•反应生成甲基自由基和 HX 时，活化能都比反应热大。若在反应中只有旧键的断裂，而没有新键的生成（如 $X_2 \rightarrow 2\ X\cdot$），在这样的反应中活化能等于反应热（$Ea = \Delta H$）。对于放热反应，仍需一定的活化能才能发生反应。

3．卤素的相对反应活性　几种卤素与甲烷反应物的活性差别，实际上是反应速率问题。卤代反应是多步反应，哪一步与卤素的活性次序密切相关呢？第一步，$X_2$ 在光照或加热下生成两个 X•，这一步中只有旧键的断裂，没有新键的形成，因此这一步的 *E*a 就是这一步的Δ*H*。从表 2-6 中数据看，Δ*H* 的次序与 $X_2$ 的活性次序不一致。例如，这一步碘的Δ*H* 最小，最易均裂成 I•，但反应速率却最慢，可见由 $X_2$ 生成 X•的一步对反应速率的影响不大。

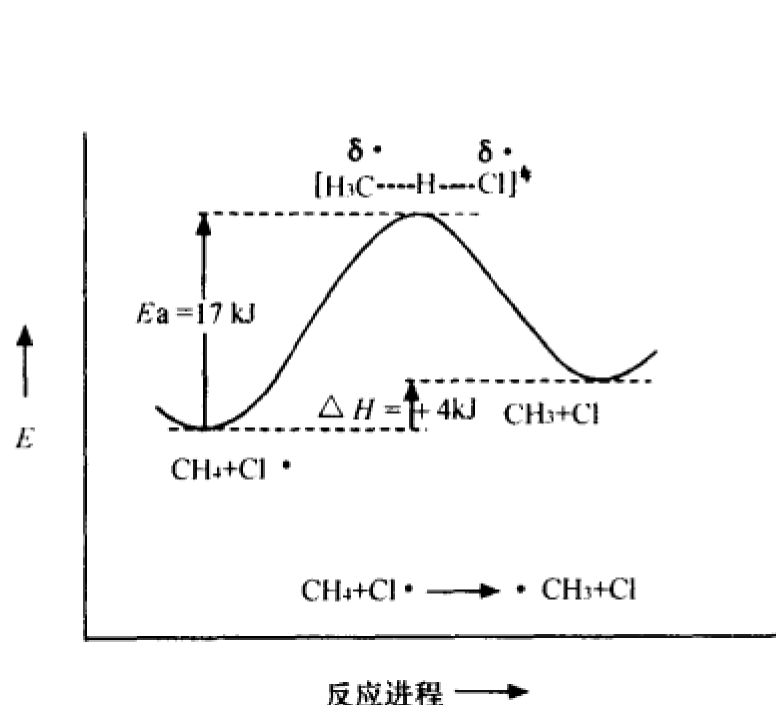



图 2-13　甲烷与氯原子反应的 *E*a

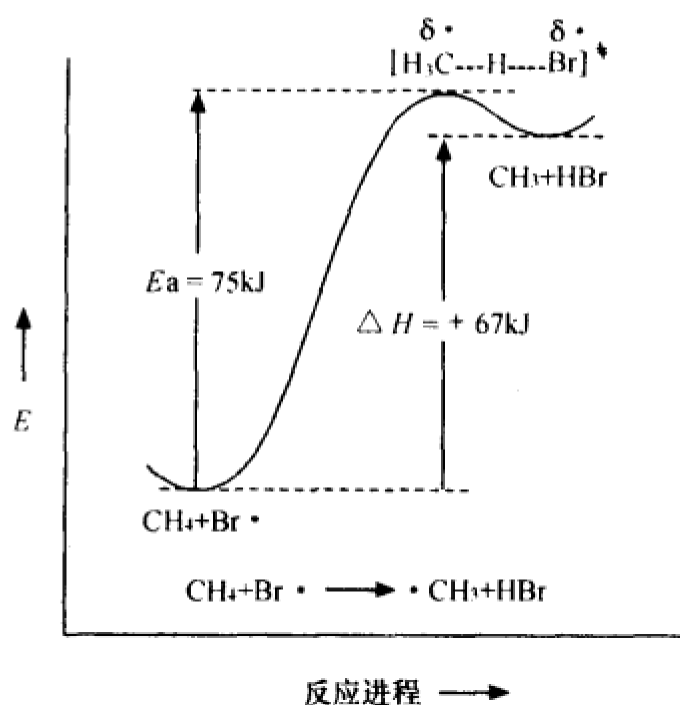



图 2-14　甲烷与溴原子反应的 *E*a

我们再来看第二和第三步。甲烷氯代第二步是吸热反应，*E*a 为 17kJ/mol，第三步是放热反应，按理反应容易进行，所需的 *E*a 较小，实际亦是这样，第三步的 *E*a 为 8.4kJ/mol。

| | | Δ*H*（kJ/mol） | *E*a（kJ/mol） |
|---|---|---|---|
| 第二步 | $CH_3—H + Cl\cdot \xrightarrow{慢} CH_3\cdot + HCl$ | +4 | 17 |
| 第三步 | $CH_3\cdot + Cl_2 \xrightarrow{快} 2Cl\cdot$ | -105 | 8.4 |

由于第二步（生成 $CH_3\cdot$的那一步）比第三步需更多的 *E*a，因此第二步反应比第三步困难，反应速率慢得多，这一步是决定甲烷氯代总反应速率关键的一步，称决定反应速率的步骤。图

2-15 表示甲烷氯代第二步和第三步反应进程中的能量变化。

在图 2-15 中，第一个势垒表示在第二步中甲烷与氯原子反应生成甲基自由基 $CH_3\cdot$ 的能量变化；第二个势垒表示第三步 $CH_3\cdot$ 与 $Cl_2$ 反应中的能量变化。第二步的势垒比第三步势垒高得多，*E*a 也大得多。从该图还可看出：甲基自由基（$CH_3\cdot$）是反应活性中间体，既是第一步的生成物，又是第二步的反应产物，在图 2-15 中它处于两个势垒间的低谷。

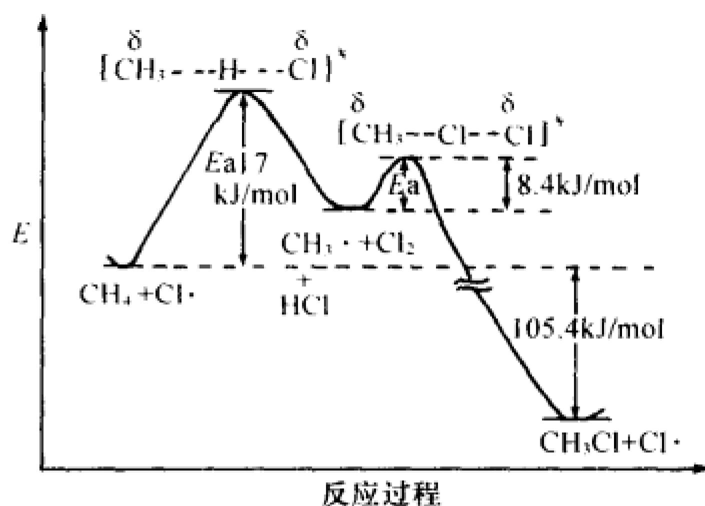



**图 2-15 甲烷氯化反应中，链的增长阶段能量变化图**

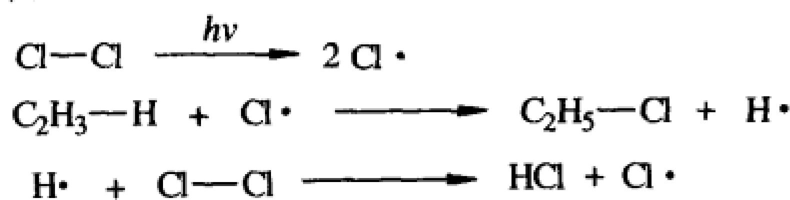
甲烷氟代、溴代和碘代的第二步所需的 *E*a 分别为 4、75 和 >141kJ/mol，第三步都是放热反应，所需的 *E*a 很小，因此和氯代一样，都是第二步是决定反应速率的步骤。

$$CH_3—H + X\cdot \longrightarrow CH_3\cdot + H—X$$

| X· | *E*a (kJ/mol) |
|---|---|
| F· | 4 |
| Cl· | 17 |
| Br· | 75 |
| I· | > 141 |

从上面的数据可看出，在甲烷卤代反应的决定反应速率步骤中所需的 *E*a，氟代<氯代<溴代<碘代，因此卤素的相对活性 $F_2>Cl_2>Br_2>I_2$。关于氯代和溴代这一步的能量变化见前面的图 2-13 和图 2-14，由此更能清楚看出溴代为什么比氯代慢。

练习题 2.10（1）写出 $CH_3CH_3 + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} CH_3CH_2Cl + HCl$ 的反应机理。
（2）对于上式反应 1940 年前人们曾设想过下列机理，但没有被人们普遍认可，试说明可能原因。



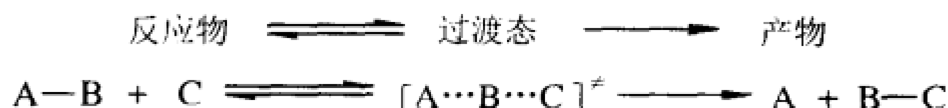

再反应

（3）为什么在引发阶段不一定先由乙烷产生 $CH_3\cdot$，而是由 $Cl_2$ 产生 $Cl\cdot$？

总之，四种卤素的反应活性取决于决定反应速率步骤中的 *E*a 的大小，如 $I_2$ 虽易均裂成碘原子 $I\cdot$，但在第二步生成 $CH_3\cdot$ 的反应中，所需 *E*a>141kJ/mol，比溴化和氯化大得多，此反应很难进行。为什么 *E*a 氟代<氯代<溴代<碘代？这一问题可以用过渡态理论给以解释（以氯代和溴代为例说明）。

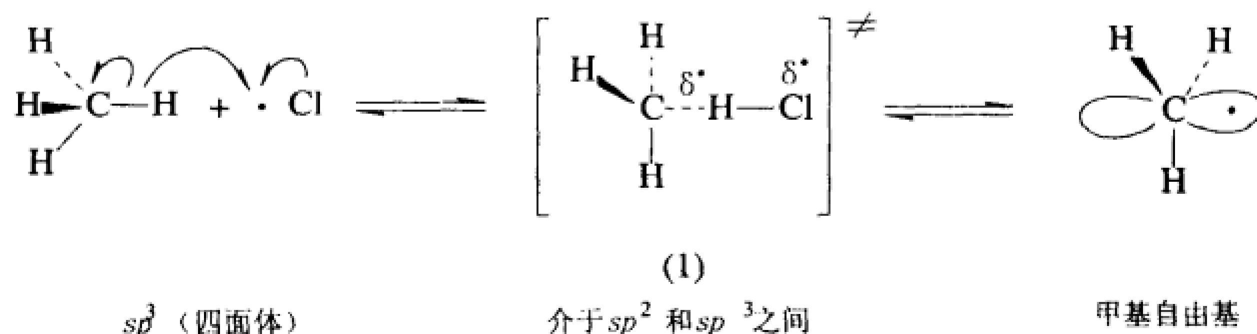
**（六）过渡态**

过渡态理论认为从反应物到产物是一个连续变化的过程，要经过一个过渡态才能转变成产物。在反应中反应物分子间碰撞引起分子的几何形状、电子云分布和运动状态变化，到达过渡态（transition state，Ts）时，反应物分子中的旧键已松弛和削弱，新键已开始形成，其结构介于反应物和产物之间。




从反应物到过渡态，体系的能量不断升高，到达过渡态时能量达最高值，此后体系能量很快下降。反应物与过渡态之间的能量差称为活化能（*E*a）。过渡态理论从反应过程中分子内部结构的变化揭示活化能的含义，对有机反应机理的研究起了重要的推动作用。

根据过渡态理论，化学家设想了在甲烷氯代和溴代的第二步中体系的结构和能量变化是：在氯化的第二步中，氯原子沿着甲烷 C—H 键的轴靠近氢原子到一定距离时，C—H 键逐渐松弛和削弱，而氯和氢原子之间的新键开始形成，分子的立体结构和电子云分布等都在发生变化。到达过渡时，旧键未完全断裂，新键未完全形成，碳原子的杂化状态和几何形状亦介于反应物甲烷和生成物甲基自由基之间，此时的碳原子已带了部分单电子（用δ·表示），即有自由基的某些特征，这一步过渡态的结构以式（1）表示。

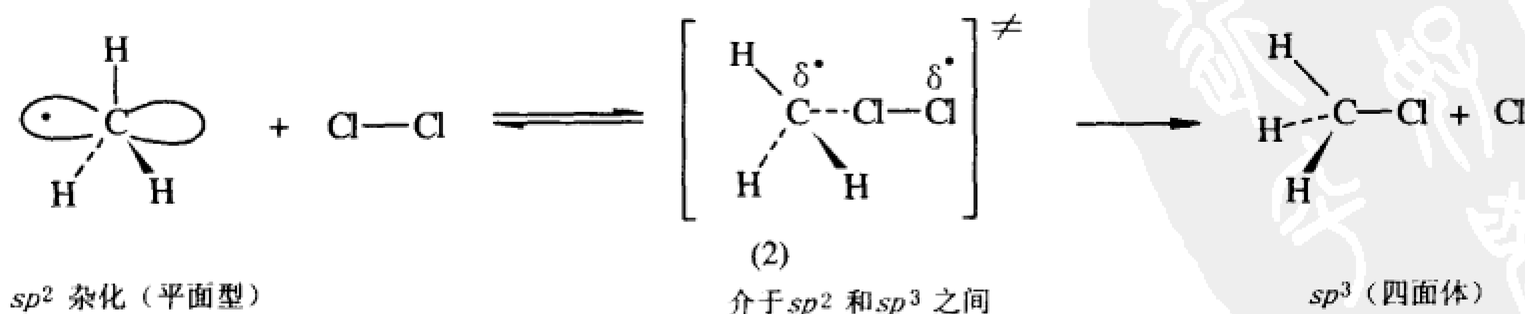



(1)

$sp^3$（四面体）　　介于$sp^2$和$sp^3$之间　　甲基自由基

随着反应物分子结构的变化，体系能量亦不断变化。过渡态时体系的能量最高，过渡态（1）在图 2-15 中处于第一个势垒的顶部，到达过渡态后很快转变成产物。这一步逆反应的 *E*a 比正反应小，因此是可逆反应。

甲烷氯代的第三步亦要经过过渡态后才转变为产物，但甲基自由基具有一个单电子，有强烈配对电子的倾向，很快与氯原子反应，只需较小的活化能（8.4kJ/mol）就达到过渡态（2）（处于图 2-15 第二个势垒的顶部），进而转变成产物。这一步是强烈的放热反应，逆反应比正反应的 *E*a 大得多，因此是不可逆的。

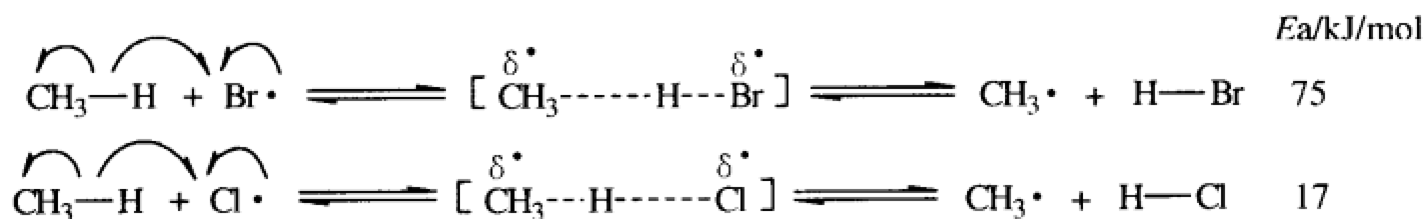



(2)

$sp^2$ 杂化（平面型）　　介于$sp^2$和$sp^3$之间　　$sp^3$（四面体）

甲烷溴代的第二步和第三步也要经过过渡态转变成产物。由于决定卤代反应速率的是第二步，因此这里只比较这一步中溴代和氯代的差别。在反应中，由于溴原子不如氯原子活泼，要在与

氢靠得较近和 C—H 键接近断裂的情况下才能达到过渡态。因过渡态来得迟，因此其结构有较少的甲烷成分，而有较多的自由基（$CH_3\cdot$）成分，即结构与 $CH_3\cdot$ 接近，势能较高，这一步反应所需的活化能就较大（见图 2-14）。



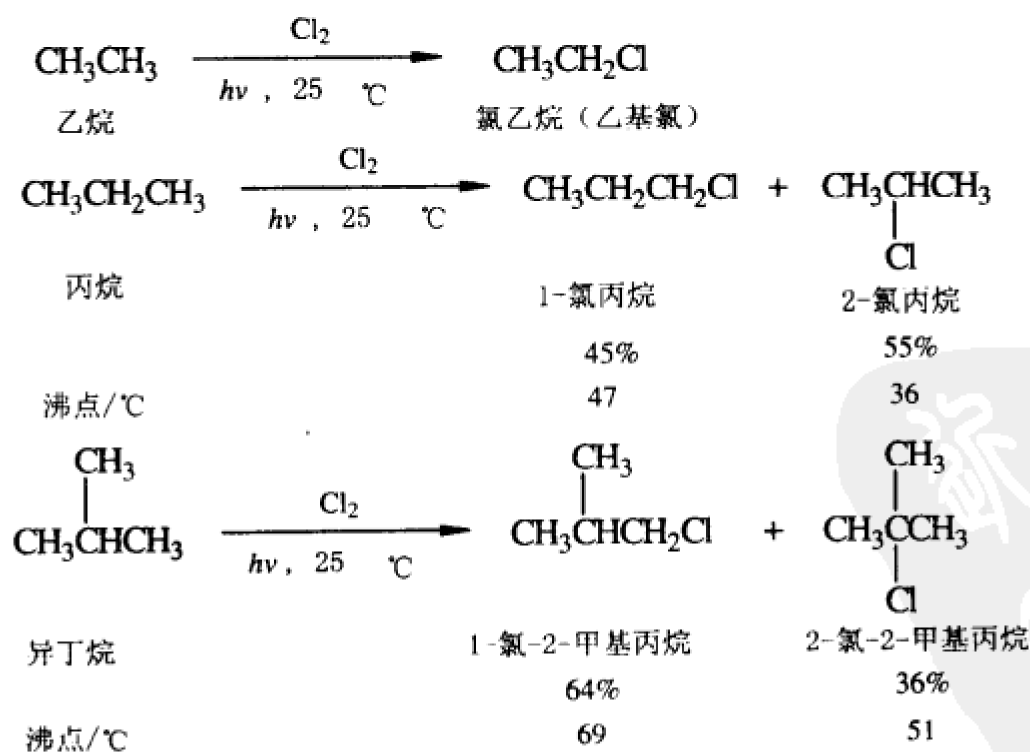
而氯原子的活性较大，离氢原子较远时就能形成过渡态，C—H 键断裂的程度小，过渡态来得早，过渡态的结构中，甲基自由基 $CH_3\cdot$成分少，也就说它的自由基的特征不明显，结构与甲烷接近，势能较溴代的低，所以反应所需的 *E*a 较小（见图 2-13），反应速率较快。

从上述讨论可看出，*E*a 的大小取决于过渡态的结构和势能。对一组同类反应来说，可从比较决定反应速率步骤中过渡态的结构着手，分析这一步 *E*a 的大小和反应速率的快慢。这一步过渡态越稳定，势能越低，*E*a 就越小，反应速率越快。

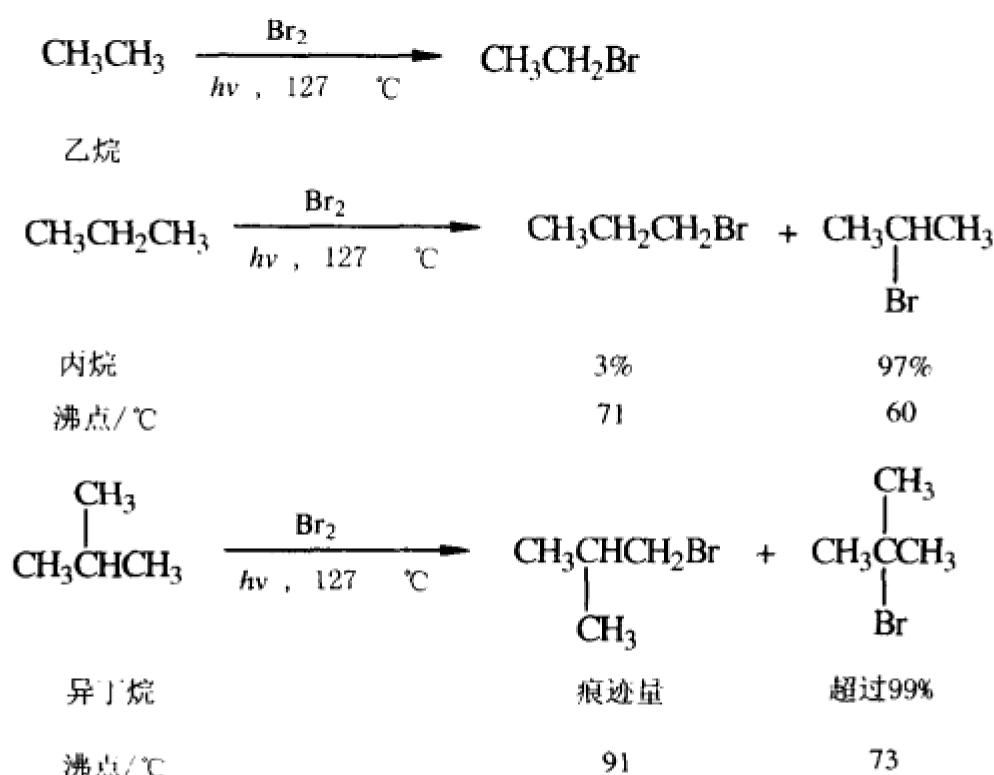
这里需说明的是：过渡态与反应活性中间体不同，过渡态处于势垒的顶部，是体系能量的最高点，因此过渡态的原子排列方式是极为暂时的，不能把它分离出来。但在研究反应机理时，把它当作真实分子看待，这一点是十分有用的，如我们讨论溴代和氯代的过渡态时，分析了它们的结构特点，从而解释了为什么溴代所需的 *E*a 比氯代大。

**（七）其他烷烃的卤代反应**

其他烷烃是指甲烷以外的烷烃，如乙烷、丙烷和异丙烷等，卤代的反应条件与甲烷卤代基本类似，要在光照或加热条件下进行反应，但随分子中碳原子数的增加，一卤代物往往就不止一个，反应产物较复杂，会生成几种可能异构体的混合物，例如乙烷、丙烷和异丁烷的氯代反应，乙烷只能生成一种产物，而后两个生成两种异构体。



这些烷烃进行溴代反应生成相应的溴代烷，但与氯代的比例不同。



烃的氯代反应通常不适用于实验室制备氯代烷，因为任何一个产物的产率必然很低，并且很难从它的异构体中分离出来，因为异构体之间的沸点相差不大；而溴代反应往往能得到高产率的、比较纯的溴代烷。但以工业规模进行烷烃的氯代反应仍是很重要的，因为对许多用途来说，例如作为溶剂，异构体的混合物与纯化合物效果基本一样，而用异构体的混合物便宜得多。

1. 几种氢的相对反应活性

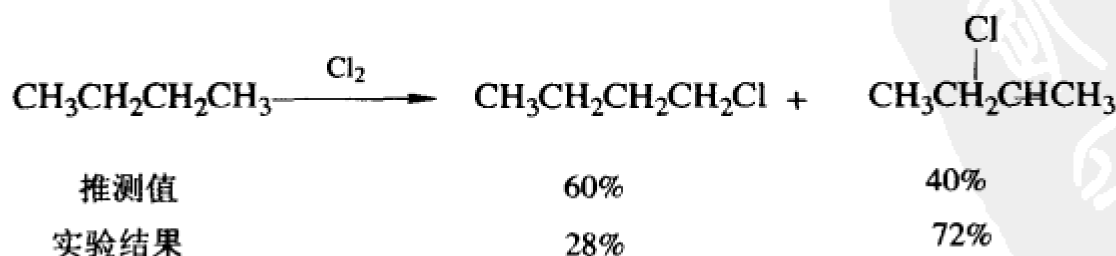
（1）氯代反应　丙烷氯代得一氯代物的混合物：1-氯丙烷和 2-氯丙烷，两者在一氯代物总产物中所占的份额为 45%和 55%。若从每个氢被取代的平均几率考虑，1°H 有 6 个，2°H 有 2 个，在一氯代物中 1-氯丙烷应占 75%，而 2-氯丙烷应占 25%，但实验所得的两种产物分别占 45%和 55%，2°H 被取代的产物比预测的多，1°H 被取代的比预测的少，由此可知 2°H 的反应活性比 1°H 大。

为排除因氢数不同引起碰撞几率对份额的影响，应计算出每一个 2°H 和 1°H 被取代的份额，这两个数值之比反映了这两种氢的活性次序。

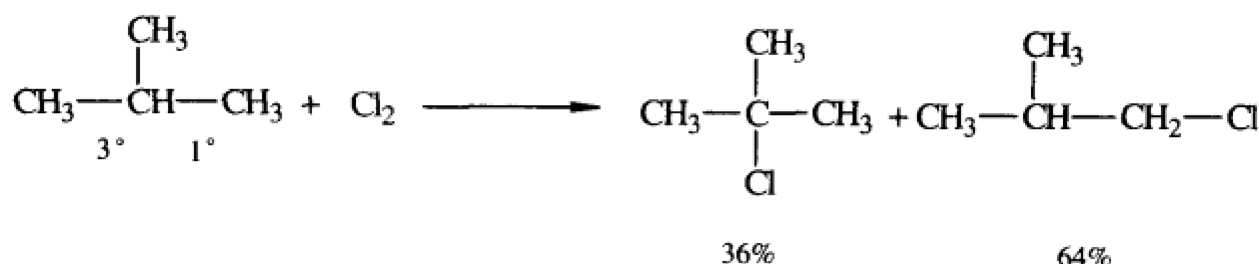
$$2°H : 1°H = (55/2) : (45/6) = 3.8 : 1.0$$

氢的活性　2°H > 1°H

丁烷氯代得 1-氯丁烷和 2-氯丁烷，2°H 和 1°H 的活性之比亦接近 3.8∶1。



异丁烷具有两种类型的氢：3°H 和 1°H，它的一氯代产物中，3°H 和 1°H 被取代的份额如下：



按上面方法算出3°H和1°H的相对反应活性：

$$3^\circ H:1^\circ H=(36/1):(64/9)=5.0:1.0$$

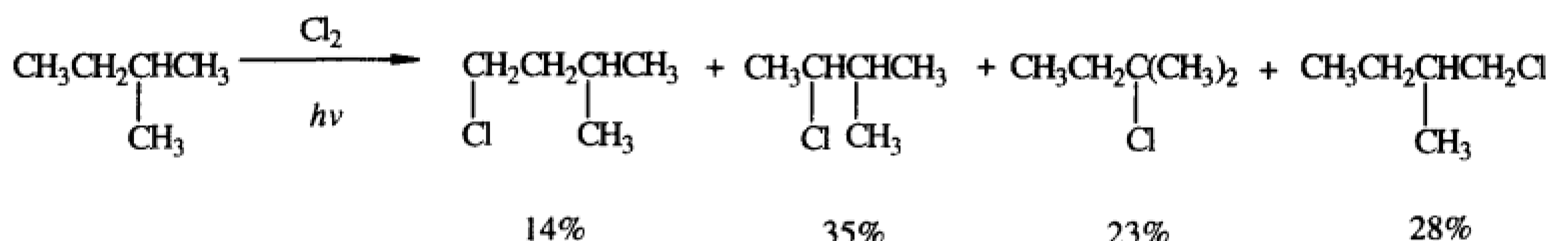
根据上述结果，我们可以排列出三种氢的反应活性次序

$$反应活性\quad 3^\circ H>2^\circ H>1^\circ H$$

在异丁烷的一氯代产物中，3°H被取代的份额较少，这是由于3°H和1°H的数目因素（几率因子）引起的，所以考察氢的活性不能只看份额，还需考虑几种氢的数目。

练习题 2.11　等摩尔的新戊烷和乙烷的混合物进行氯代反应，一氯代反应产生氯代新戊烷（$(CH_3)_3CCH_2Cl$）和氯乙烷的比例为2.3：1，比较新戊烷和乙烷中1° H的活性。

练习题 2.12　2-甲基丁烷氯代得一氯代产物如下，试计算3° H、2° H和1° H的相对活性。



（2）溴代反应　前面已列举了丙烷和异丁烷的溴代反应，根据几种氢被取代所生成的一溴代物在总的一溴代产物中所占的份额算出三种氢的活性之比为：

$$3^\circ H:2^\circ H:1^\circ H=1600:82:1$$

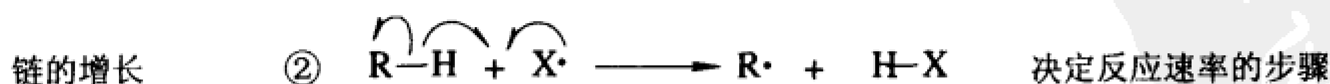
可以看出，三种氢在溴代反应中的活性次序与氯化反应是一致的，但溴代反应中三种氢的活性差别大，亦就是溴与氯比较，溴对三种氢有较大的选择性。

$$氯化\quad 3^\circ H:2^\circ H:1^\circ H=5.0:3.8:1.0$$

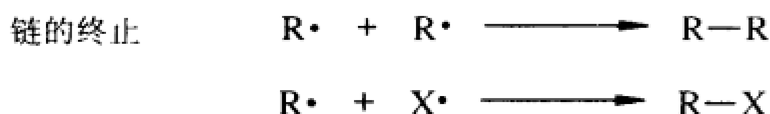
$$溴化\quad 3^\circ H:2^\circ H:1^\circ H=1600:82:1.0$$

2. 自由基的相对稳定性　烷烃卤化反应的机理与甲烷类似，是自由基链锁反应。



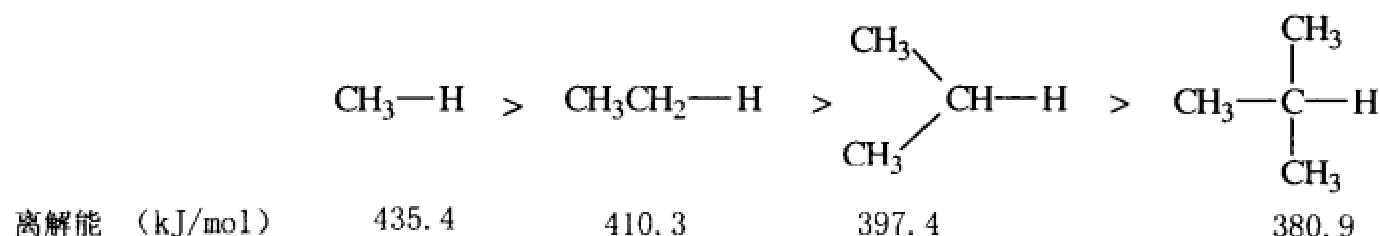







卤代产物主要在键的增长阶段即第二步和第三步反应中生成，其中第二步即生成 R·的一步需较多的 *Ea*，是决定卤代反应速率的步骤。这一步的反应速率与 R·的相对稳定性密切相关，因此这里先讨论 R·的稳定性，再讨论烷基自由基的稳定性和几种氢的活性次序间的关系。

甲烷和乙烷均裂一个 C—H 键分别生成甲基和乙基自由基，丙烷仲碳上的 C—H 键和异丁烷叔碳上的 C—H 键均裂分别生成异丙基和叔丁基自由基，这些 C—H 的离解能及其大小的次序如下：




C—H 键的离解能越大，就意味着均裂时所需的能量越多，生成的烷基自由基与原来的烷烃比较，能量差别越大，越不稳定。图 2-16 表示从甲烷、乙烷、丙烷和异丁烷断裂一个 C—H 键（丙烷和异丁烷分别断裂 2° 和 3° C—H 键）生成相应的烷基自由基时所需的能量和它们相对稳定性比较。

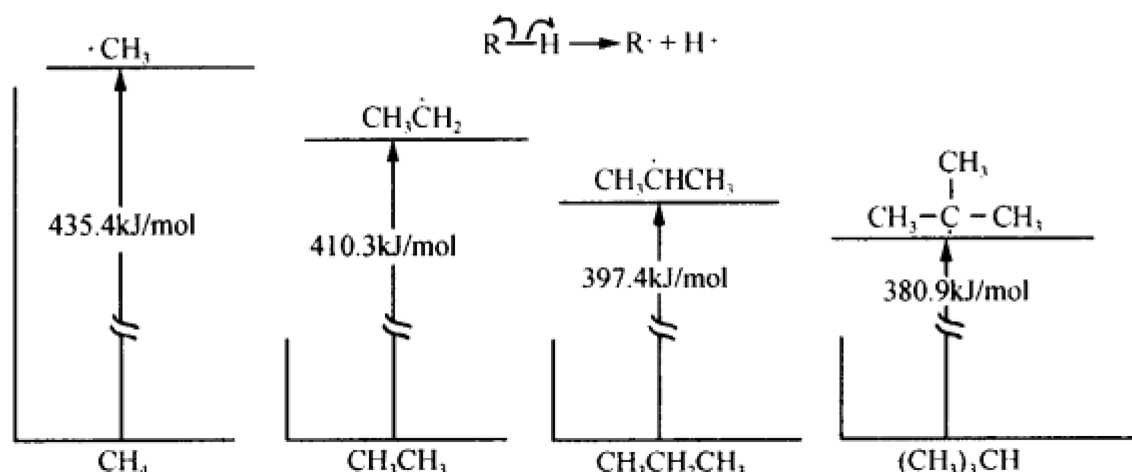
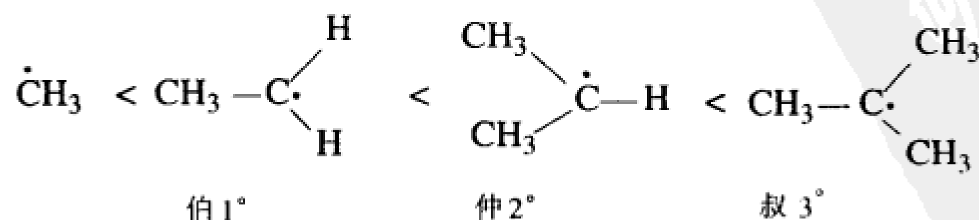



**图 2-16 烷基自由基的相对稳定性**

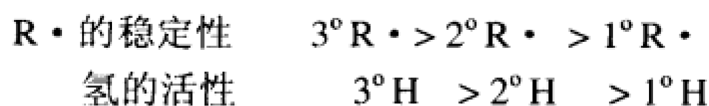
从上面的数据可看出，这几种自由基相对稳定性次序如下：



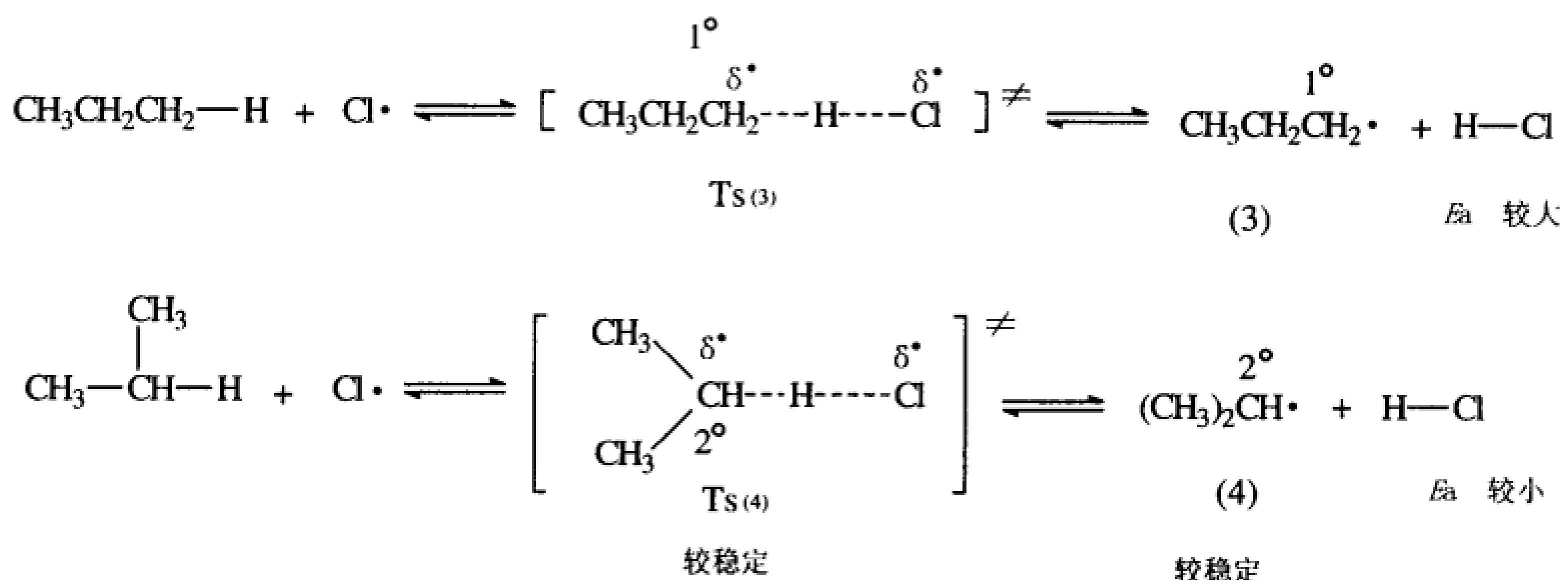

烷基自由基根据单电子所在碳原子的类型称伯（1°）、仲（2°）和叔（3°）自由基。从烷基自由基相对稳定性次序中可看出，烷基对自由基有稳定的作用，中心碳原子所连烷基越多，自由基越稳定，其解释参见第七章。

练习题2.12 写出均裂 $(CH_3)_3CCH_2C(CH_3)_3$ 分子中每个C—C键所形成烷基自由基的结构式，并比较它们的相对稳定性。

烷烃分子中几种氢的卤代反应的活性是 3°>2°>1°，与相应烷基自由基的稳定性次序是一致的，亦就是 R·越稳定，相应的氢活性越大。




氢的活性和自由基稳定性之间的关系，也可从过渡态的结构、稳定性、势能和反应所需的 $Ea$ 给以解释。如氯原子进攻丙烷 1°H 和 2°H，分别经过渡态 $Ts_{(3)}$ 和 $Ts_{(4)}$，生成丙基自由基（3）和异丙基自由基（4）。（3）是 1° 自由基，而（4）是 2° 自由基，（4）比（3）稳定。




过渡态的结构介于反应物和产物之间，反应中心碳原子上已有部分自由基的结构特征，能稳定自由基的因素（如前面提到的烷基能稳定自由基）也能稳定过渡态。这就意味着 $Ts_{(4)}$ 比 $Ts_{(3)}$ 稳定。研究结果表明：$Ts_{(4)}$ 的势能比 $Ts_{(3)}$ 低 4.2kJ/mol（见图 2-17）。$Ts_{(4)}$ 的势能较低，2°H 被夺走生成 2° 自由基反应所需的 $Ea$ 就较小，反应速度较快。而 $Ts_{(3)}$ 的势能较高，1°H 被夺走生成 1° 自由基的反应速度较慢。因为这一步是决定反应速度的，故 2°H 比 1°H 活性大，被氯取代的反应速率比 1°H 快。

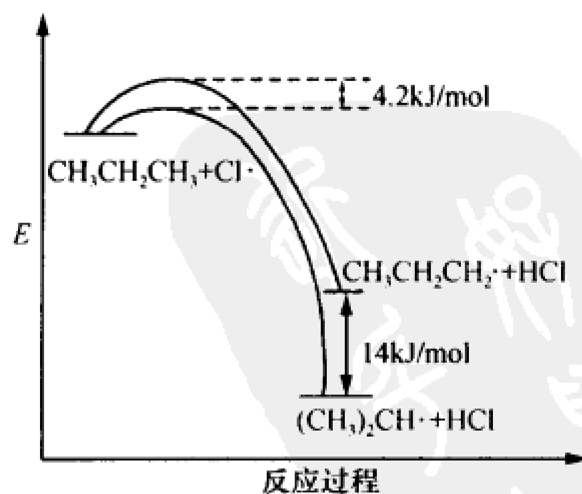


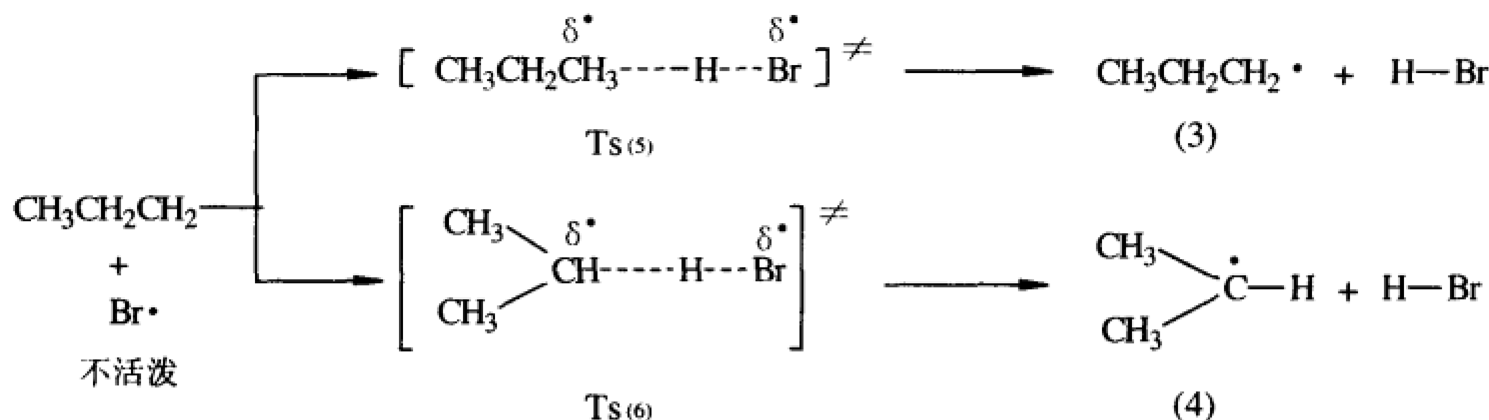

**图 2-17 氯原子与丙烷反应生成 1°、2° 自由基的能量变化**

由上可见，对于一组同类反应来说，烷基自由基的稳定性和过渡态的稳定性是一致的，因此可以直接从自由基的相对稳定性来判断氢的活性。

3. 卤素的活性和对氢的选择性　在烷烃的卤代反应中，几种氢的活性都是 3°H>2°H>1°H，但溴代和氯代中三种氢的活性差别大，氯代是 5.0∶3.8∶1.0，

而溴代是 1600∶82∶1，如何解释这种现象呢？

仍以丙烷的氯代和溴化为例给以说明。丙烷氯代反应中，Cl•进攻 1°H 和 2°H 分别经 $Ts_{(3)}$ 和 $Ts_{(4)}$，生成 1° 自由基（$CH_3CH_2CH_2•$）(3) 和 2° 自由基（$CH_3\dot{C}HCH_3$）(4)；溴代反应时，Br•进攻 1°H 和 2°H，分别经过渡态 $Ts_{(5)}$ 和 $Ts_{(6)}$，亦生成自由基 (3) 和 (4)。




根据哈蒙特（Hammond）假设，结构差别大，能量差别亦大。丙烷氯代时由于 Cl• 的活性大，只需提供较少的能量很快达到过渡态 $Ts_{(3)}$ 和 $Ts_{(4)}$，过渡态来得早，它们的结构接近丙烷，含 1° 自由基（$CH_3CH_2CH_2•$）和 2° 自由基（$CH_3CHCH_3$）的成分少，因此 $Ts_{(3)}$ 和 $Ts_{(4)}$ 的结构差别小，势能差别亦小，为 4.2kJ/mol（见图 2-17）。而溴代反应中，由于 Br•不活泼，需提供较多的能量才能达到过渡态 $Ts_{(5)}$ 和 $Ts_{(6)}$，过渡态来得迟,因此它们的结构接近相应的 1° 和 2° 自由基，即含自由基的成分多，自由基的特征明显。因 1° 自由基和 2° 自由基的结构差别大，势能差别就大，所以相应的 $Ts_{(5)}$ 和 $Ts_{(6)}$ 的结构和势能差别亦大，为 12kJ/mol（见图 2-18），是氯代反应的三倍。

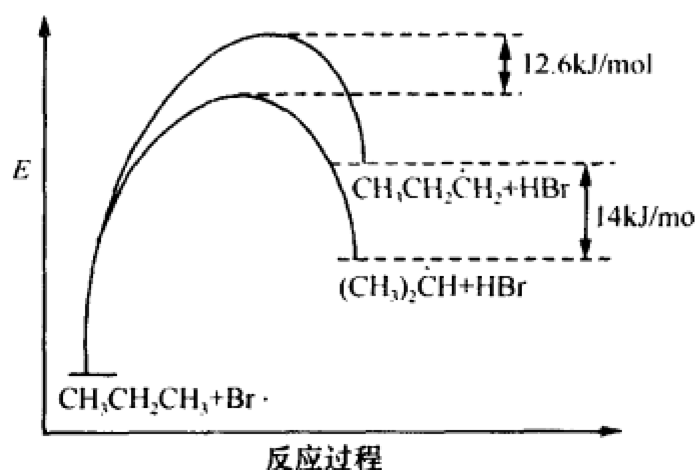



**图 2-18 溴原子与丙烷反应生成 1°、2° 自由基的能量变化**

溴代过渡态 $Ts_{(5)}$ 和 $Ts_{(6)}$ 势能差别大就意味着 Br•夺取 1°H 和 2°H 生成相应自由基 (3) 和 (4) 的 *Ea* 差别大，两个反应速率差别大，因此溴代反应中氢的活性差别明显大于氯代反应，亦就是溴对几种氢的选择性明显比氯代反应高。

溴原子活性比氯原子低，但对氢的选择性高。活性小的试剂有较强的选择性是有机反应中常见的现象。

至此已讨论了几种应用广泛的反应活性问题：第一种是在相同条件下，某一有机物与不同试剂反应时，不同试剂的活性次序，如甲烷的卤代反应中四种卤素的反应活性次序；第二种是有机分子中不同位置对同一试剂的反应活性，如烷烃的卤代反应中几种氢的活性次序，这种竞争反应发生在同一分子内的不同位置，即是反应方向的竞争，是反应的取向问题。反应活性问题在有机合成和药物的体内生物活性等方面都是十分有用的，在以后讨论各类官能团的重要反应时，都要涉及反应活性的比较及其在有机合成中的应用等。

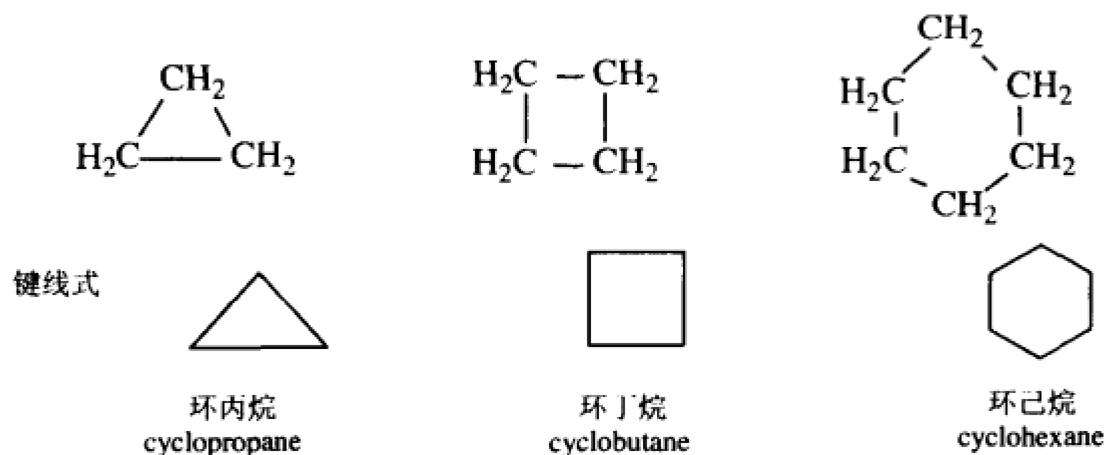
# 第二节 环 烷 烃

环烷烃（cycloalkane）是指碳原子以单键连接成的环状烷烃，而且性质与开链烃相似的烷烃。单环环烷烃的分子通式为 $C_nH_{2n}$，与烯烃相同，比相应的开链烷烃少一对氢。

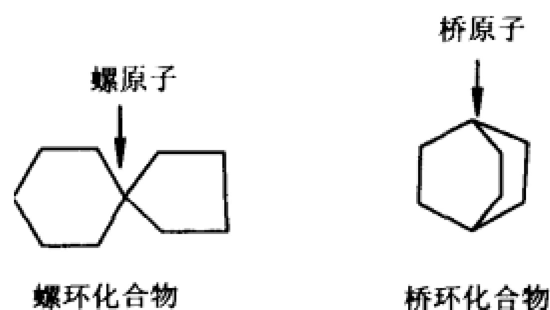
## 一、分类和命名

**（一）分类**

根据成环碳原子的数目，环烷烃分为小环（三元环、四元环）、常见环（五元环、六元环）、中环（七元环至十二元环）及大环（多于十二个碳原子所形成的环）四类。




根据所含环的数目，环烷烃还可分为单环、双环和多环环烷烃。在双环和多环环烃中，环与环以一个共用碳原子相结合的，称为螺（spiro）环烷烃，其共用的碳原子称为螺原子。含一个螺原子的称为单螺环烷烃，含多个螺原子的为二螺环烷轻、三螺环烷烃……；环与环共用两个或两个以上碳原子的，称为桥环烷烃（bridged cycloalkane），其中桥碳链的交汇点的原子称为桥头碳原子。



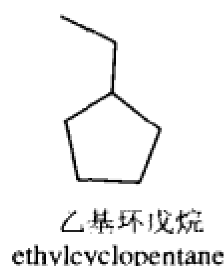

桥环化合物的环数是这样确定的：每次切断一个键，使其变成链状化合物，所需切断的最小次数即为该桥环化合物所含的环数。

**（二）命名**

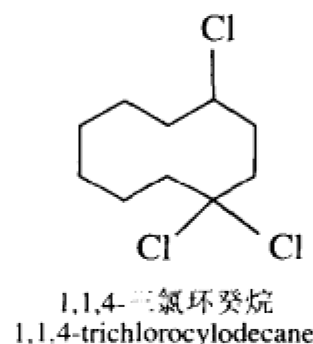
单环烃以环碳原子总数相应的烃命名，前面冠以前缀“环（cyclo）”字，环碳原子以顺时针或逆时针的方向编号，使环上取代基的位次最小。如：



环丙烷
cyclopropane

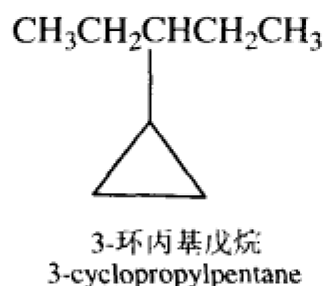


乙基环戊烷
ethylcyclopentane

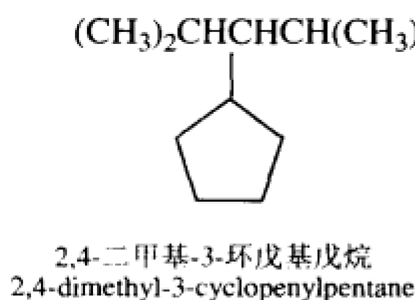



1,1,4-三氯环癸烷
1,1,4-trichlorocylodecane

环上带有复杂取代基时，也可将环作为取代基命名。如：

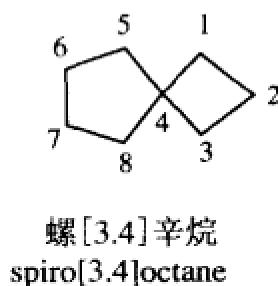



3-环丙基戊烷
3-cyclopropylpentane




2,4-二甲基-3-环戊基戊烷
2,4-dimethyl-3-cyclopenylpentane

螺烃的命名根据螺环上碳原子的总数叫做螺某烃，并在“螺（spiro）”字后的方括号内用阿拉伯数字标示螺原子所夹碳链上碳原子的数目（从小到大），数字之间在下角用圆点隔开。环碳原子的编号，从螺原子邻位的碳开始，沿较小的环编号，并使环上取代基的数字最小。如：

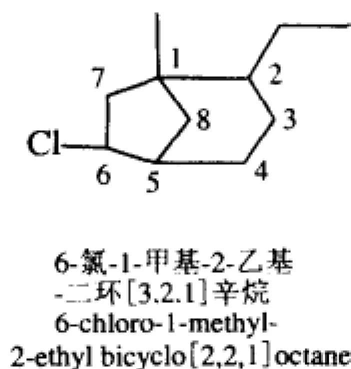



螺[3.4]辛烷
spiro[3.4]octane

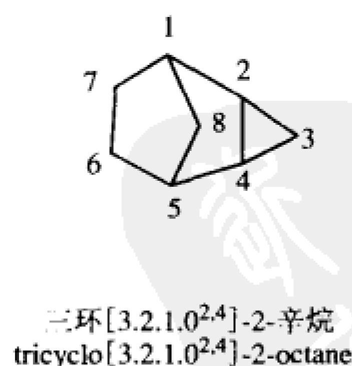



螺[4.5]-癸烷
spiro[4.5]decane

简单桥环烃的命名，以环数为词头，然后在方括号内标明每一个桥上的碳原子数（不包括桥头碳原子），碳原子数用阿拉伯数字表示，数字按从大到少的顺序排列，并以下角圆点隔开。括号后面写出母体的名称，按整个环内所含碳原子数称某环烷。编号顺序是从一个桥头碳原子开始，沿最长的桥到第二个桥头碳原子，再从次长的桥回到第一个桥头，最后给最短的桥编号，并注意使取代基位次最小。如：




6-氯-1-甲基-2-乙基
-二环[3.2.1]辛烷
6-chloro-1-methyl-
2-ethyl bicyclo[2,2,1]octane



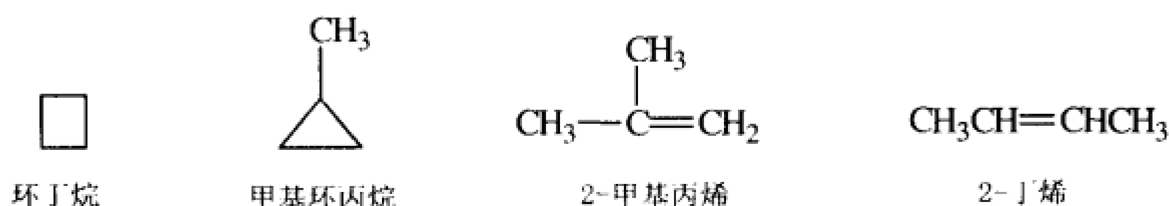

三环[3.2.1.$0^{2,4}$]-2-辛烷
tricyclo[3.2.1.$0^{2,4}$]-2-octane

## 二、同分异构

### （一）构造异构

环烷烃除与单烯烃互为构造异构体外，还可因环的大小和环上取代基的不同而形成构造异

构体。如环丁烷的可能构造异构体有甲基环丙烷、2-甲基丙烯、1-丁烯和2-丁烯。



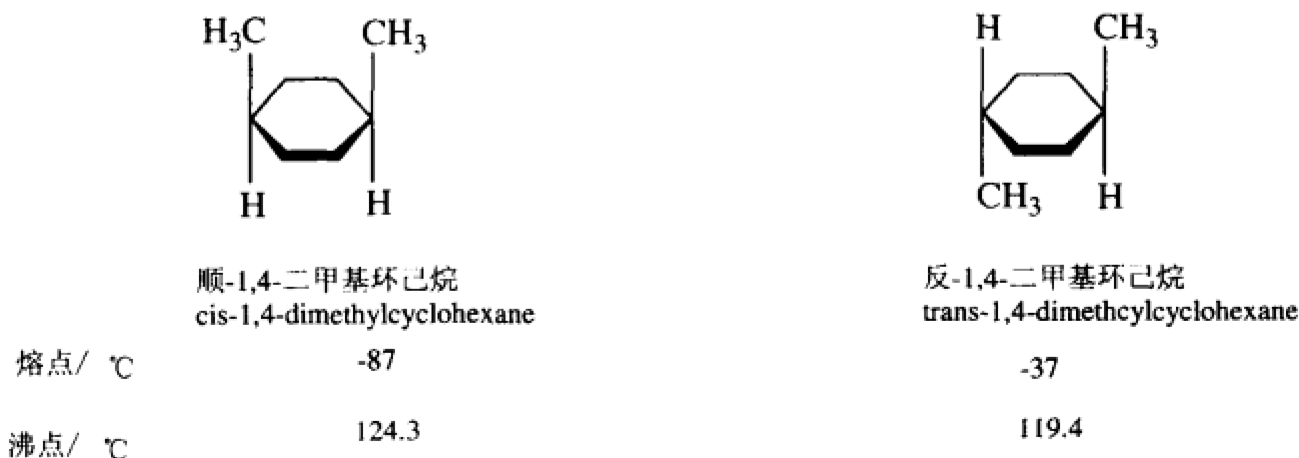

---

练习题 2.13　写出分子式为 $C_5H_{10}$ 的环烷烃的构造异构体，并用 IUPAC 的方法给以命名（包括中英文）。

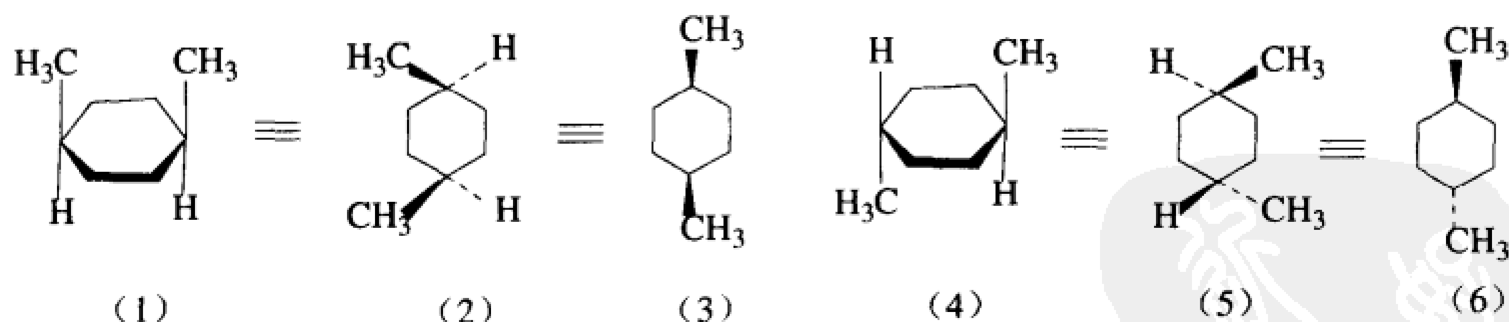
---

**（二）顺反异构**

若将 1，4-二甲基环己烷分子中的六个碳原子看成在同一平面上，把它作为参考平面，两个甲基可以都在环平面同侧，称顺式（cis-）；也可以各在一侧，称反式（trans-）。




环的一半用粗线，另一半用细实线写出，表示环平面与纸平面垂直，亦可以写成环平面在纸平面上的立体结构式，如（2）和（5），有时把氢省略写成（3）和（6）。




顺反异构体间的转变会引起环碳原子间共价键断裂，需要较高的能量，故它们在室温下不会转变，是稳定的，它们是具有不同性质的异构体，能被分离成单一的物质，这种异构体称顺反异构体（cis-trans isomers）。

顺反异构属立体异构。立体异构是指分子的构造相同，而分子中原子在空间的排列方式不同而产生的异构现象。顺反异构是构型（configuration）异构的一种。构象异构亦是立体异构的一种，它们之间的差别将在第三章讨论。

练习题 2.14　写出分子式为 $C_5H_{10}$ 和 $C_6H_{12}$ 且具有两个取代基的环烷烃的构造式和顺反异构体。

## 三、物理性质和化学反应

### （一）物理性质

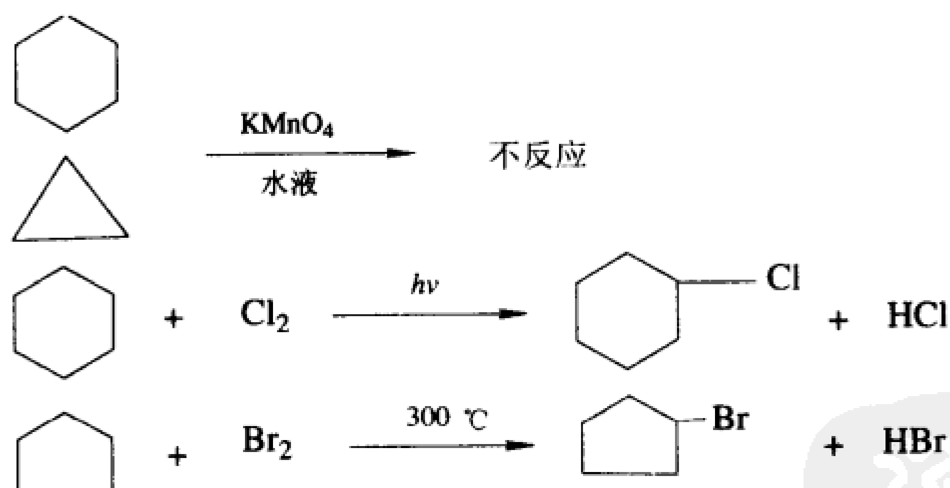
在环烷烃中，小环为气体，常见环为液体，中环及大环为固体。环烷烃环的单键旋转受到一定的限制，因此环烷烃分子具有一定的对称性和刚性，沸点、熔点和相对密度都比相应的开链烷烃高。此外，环烷烃与开链烷烃烃一样，都不溶于水。

**表 2-7　一些环烷烃的物理性质**

| 名　称 | 分子式 | 熔点/℃ | 沸点/℃ | 密度（$10^3 Kg/m^3$） |
|---|---|---|---|---|
| 环丙烷 | $C_3H_6$ | -127 | -32 | 0.720（-79℃） |
| 环丁烷 | $C_4H_8$ | -80 | 11 | 0.703（0℃） |
| 环戊烷 | $C_5H_{10}$ | -94 | 49.5 | 0.745 |
| 环己烷 | $C_6H_{12}$ | 6.5 | 80.7 | 0.779 |
| 环庚烷 | $C_7H_{14}$ | -12 | 117 | 0.810 |
| 环辛烷 | $C_8H_{16}$ | 11.5 | 148 | 0.836 |

### （二）化学反应

环烷烃和烷烃都是饱和烃，它们的性质有相似之处，如在常温下与氧化剂（如高锰酸钾）不发生反应，而在光照或在较高的温度下可与卤素发生取代反应。




但含三元环和四元环的环烷烃，尤其是三元环，由于碳环的结构特点，碳环容易开裂，形成相应的链状化合物；而在相同条件下，环戊烷和环己烷等不发生开环反应。

练习题 2.15　写出 1,4-二甲基环己烷的一溴代产物和相应的烷基自由基，并比较这些自由基的稳定性次序。

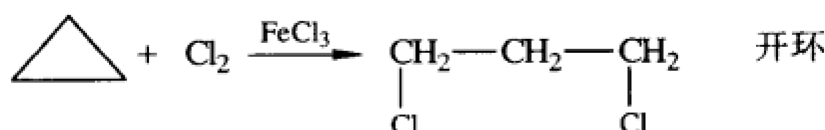
练习题 2.16　写出右式反应的产物　＋ $Br_2$ ⟶

1．加氢 环丙烷和环丁烷都可以用镍作催化剂，常压下加氢变成丙烷和丁烷。

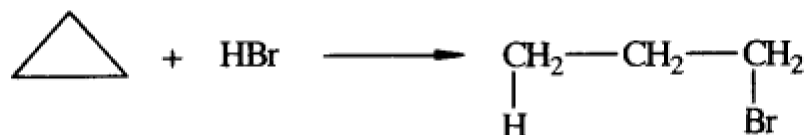




2．与卤素反应 环丙烷在室温下与氯反应生成 1,3-二氯丙烷。



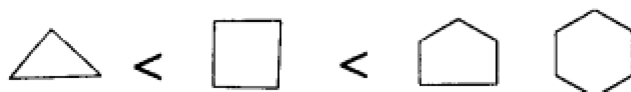
3．与卤化氢反应 环丙烷与卤化氢反应，碳环破裂生成 1-卤丙烷。如与溴化氢的反应：



当烷基取代的环丙烷与溴化氢反应时，氢与含氢较多的碳原子结合，溴与含氢最少的碳原子相连。



从上可知，环烷烃的活泼性与环的大小有关。小环化合物与常见环（环己烷和环戊烷）比较，化学性质活泼，碳环不稳定，较易发生开环反应。环丙烷、环丁烷、环戊烷和环己烷的稳定次序为：



练习题 2.17 写出 1,1-二甲基环丙烷与溴化氢反应的产物。

## 四、结 构

环烷烃（常见环、中环和大环）的结构与烷烃类似，这里主要讨论小环环烷烃的结构特点。

**（一）角张力的概念**

1883 年由柏琴（Perkin）首次合成了含有三元环和四元环的碳环化合物，并发现三元环比四元环活泼。两年后，拜尔（Baeyer）提出了张力学说。他假设环烷烃的碳原子是排列在同一平面内，排成正多边形，并计算不同大小环烷烃中 C—C—C 键角与碳正四面体所要求的键角 109°28′ 的偏差程度，如环丙烷键角的偏转度为（109°28′—60°）/2=+24°44′，环丁烷、环

戊烷向内偏转度分别为+9° 44′ 和+44′，而环己烷向外偏转了-55° 26′ （-表示向外偏转），这些偏差均会产生张力。

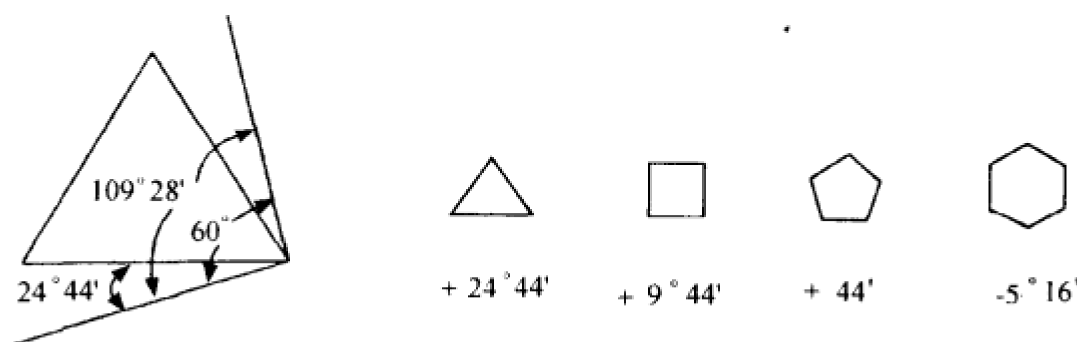



**图 2-19 环烷烃分子中键角的偏转度**

根据 Baeyer 的张力学说，环烷烃碳原子间的键角必须向内偏转或向外偏转，使每个碳环都有恢复正常键角的力，称为角张力（angle strain），角张力的存在使环变得不稳定。角张力越大，环越不稳定。环丙烷角张力最大，最不稳定,环戊烷角张力较小，较稳定。这是张力学说合理之处。但按张力学说，环己烷应不如环戊烷稳定，环己烷以后的成员亦应越来越不稳定，但实际上环己烷是很稳定的，中环和大环亦较稳定。造成以上矛盾的原因是由于拜尔把环碳原子都看成在同一平面上的假设是不符合实际的。后来证明只有环丙烷的三个碳原子为共平面。

**拜耳（Johann Friedrich Wilhelm Adolf Von Baeyer）**（1835-1917）1835 年 10 月 31 日出生于柏林。师从本生（Bensen）和 Kekule 学习化学，是 Kekule 建立其独立实验室后的第一个学生。23 岁时，在柏林大学取得博士学位，并开始研究生涯。1872 年在斯特拉斯堡（Strasbourg）大学任化学教授。1875 年，进入慕尼黑大学任化学教授直至逝世。Baeyer 着重实验室工作。19 世纪 60 年代初研究尿酸时，他第一个合成了巴比妥酸（Barbituric acid），这是巴比妥药物的母体。据报道，这个名字是以他当时的女友——芭芭拉（Barbara）的名字命名的。1870 年研究酚醛反应时，他得到酚酞和荧光素。1865~1885 年，他研究染料，最出色的工作是在 1870 年用靛红与三氯化磷反应并还原得到靛蓝，1878 年他用苯乙酸合成了靛红，从而最早开发出靛红合成方法，1883 年提出了靛蓝的顺式结构式。他的名字出现在缩合反应、酞类染料、炔烃和张力理论中。1905 年，由于他在研究有机染料和芳香族化合物方面的成就，获得诺贝尔化学奖。1881 年他得到了英国皇家学会的戴维奖章。他还得到过柏林化学家代表大会的李比希奖，另外他还培养了多位诺贝尔奖获得者。他著有 300 篇重要文章，1905 年出版了两卷论文集。

**（二）燃烧热**

根据烷烃异构体的燃烧热可以推测它们的相对稳定性，但环烷烃所含的碳原子和氢原子数不同，不能直接根据燃烧热比较它们的相对稳定性。由于环烷烃都含 $CH_2$，因此可以通过测定各种环烷烃的燃烧热除以环碳数，可得到该环烷烃中每个 $CH_2$ 燃烧热，即 $\Delta H_c^\ominus / n$。若以烷烃中 $CH_2$ 燃烧热 658.6kJ/mol 为标准，将环烷烃中每个 $CH_2$ 的燃烧热减去烷烃分子中 $CH_2$ 的燃烧热，此差值可以看作环烷烃中每个 $CH_2$ 引起的张力。此差值再乘以环烃碳原子数即 $n(\Delta H_c^\ominus / n - 658.6)$，所得数值可看作整个环的张力。

某些环烷烃的上述数值见表 2-8。

$\Delta H_c^{\ominus}/n$ **表 2-8 某些环烷烃的燃烧热（kJ/mol 298 K）**

| $C_nH_{2n}$ 的 $n$ | $\Delta H_c^{\ominus}/n$ | $-(\Delta H_c^{\ominus}/n\ -658.6)$ | $-n(\Delta H_c^{\ominus}/n\ -658.6)$ |
|---|---|---|---|
| 3 | 697.1 | 38.5 | 115.5 |
| 4 | 686.2 | 27.4 | 109.6 |
| 5 | 664.0 | 5.4 | 27.0 |
| 6 | 658.6 | 0 | 0 |
| 7 | 662.4 | 3.8 | 26.6 |
| 8 | 663.6 | 5.0 | 40.0 |
| 9 | 664.1 | 5.5 | 49.5 |
| 10 | 663.6 | 5.0 | 50.0 |
| 11 | 664.5 | 5.9 | 64.9 |
| 12 | 659.9 | 1.3 | 15.6 |
| 13 | 660.2 | 1.6 | 20.8 |
| 14 | 658.6 | 0 | 0 |

由表中的数值可以看出，环丙烷环张力最大；环丁烷次之；环己烷的环张力最小；一些中环和大环的环张力亦不大。

**（三）环丙烷和环丁烷的结构**

环丙烷的结构如图 2-20 所示。按几何学要求，三个碳原子必须在同一平面，碳碳键间夹角为 60°。但 $sp^3$ 杂化碳原子沿键轴方向的重叠，要求键角为 109°28′。因此，环丙烷中的碳碳键不能像开链烷烃那样沿轴向重叠，而是形成了一种弯曲键如图 2-21 所示。这种弯曲键使环丙烷的碳碳键比开链烷烃中的碳碳键弱，存在着严重的角张力，导致环丙烷有较大的环张力和不稳定性。这种不稳定性不仅表现为有较高的燃烧热，同时也表现在它的化学活性上。

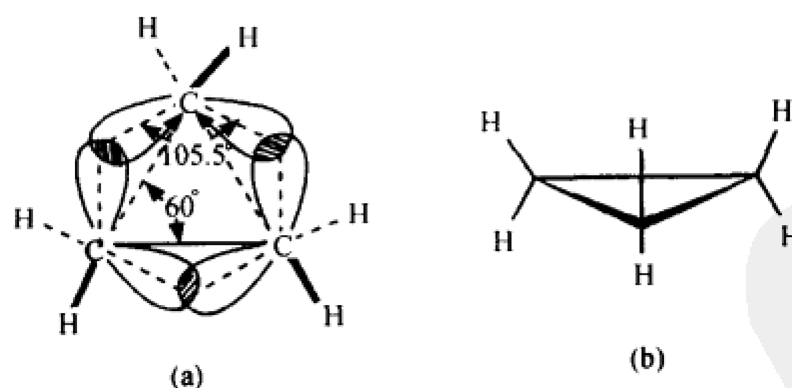



**图 2-20 环丙烷的结构**



**图 2-21 成键轨道的轴向、非轴向重叠**

环丙烷产生环张力的另一个原因，是分子中的碳氢键在空间上均处于重叠式的位置。乙烷

重叠式构象的能量比交叉式约高 12.6kJ/mol，每对重叠氢原子约使能量提高 4.2kJ/mol（称为扭转张力能）。环丙烷中有六对这样的氢原子，将使分子承担约 25kJ/mol 的扭转张力能。实际上，环丙烷中重叠式氢原子间的距离比乙烷中的略远一些，因而环丙烷由重叠式氢产生的能量略小于 25 kJ/mol。

环丁烷的环采取平面结构，环中碳碳键间的键角要求为 90°。因此，碳碳键的弯曲程度不像环丙烷中那样强烈，角张力亦没有环丙烷那样大。

## 五、构　象

### （一）环丙烷和环丁烷的构象

在上两段已提到了环丙烷的碳原子只能处于同一平面上，C—H 键都处于重叠式构象（图 2-18（b））。

环丁烷的结构经物理方法测定表明：它的四个碳原子不在同一平面内，而为折叠式排列，可形象化地称其为蝶式构象。$C_1$、$C_2$、$C_3$ 所在的平面与 $C_1$、$C_4$、$C_3$ 所在的平面之间的夹角约为 25°，如图 2-22 所示。

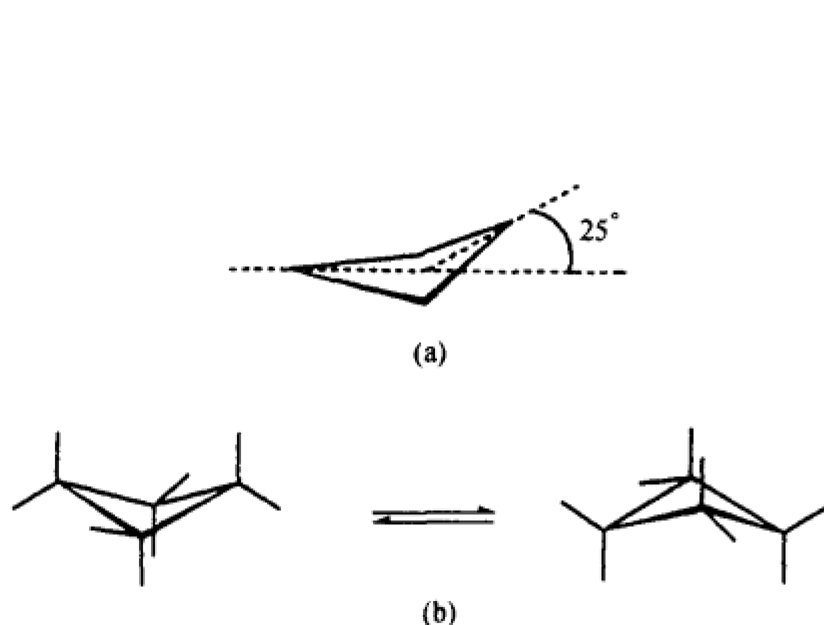



图 2-22　环丁烷的蝶式构象

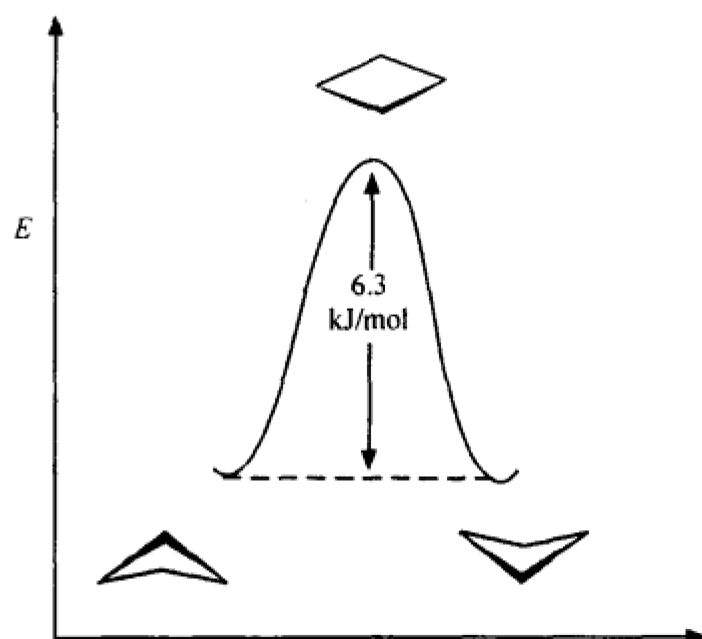



图 2-23　环丁烷两种蝶式构象的翻转的能量变化

环丁烷的环折叠后，虽然角张力有所增加，但相邻两个碳原子上的 C—H 键不再重叠了，扭转张力减小，所以环丁烷由于两种张力的协调，使分子具有最低的能量。

环丁烷的两种蝶式构象可相互翻转，转变的能垒约为 6.3kJ/mol，（见图 2-23），在势垒的最高点是平面式构象。在室温下几种构象间很易转换。由于平面式构象与蝶式构象的能量相差很小，在平衡混合物中，平面构象亦有一定的份额。

### （二）环戊烷的构象

环戊烷若采取平面五角形结构，碳碳键夹角将为 108°，接近正常四面体的键角 109.5°，似乎应该没有显著的环张力。但是，这样的结构中所有的氢原子处于全重叠式（图 2-24(a)），这将给分子带来约 42kJ/mol 的扭转张力能。

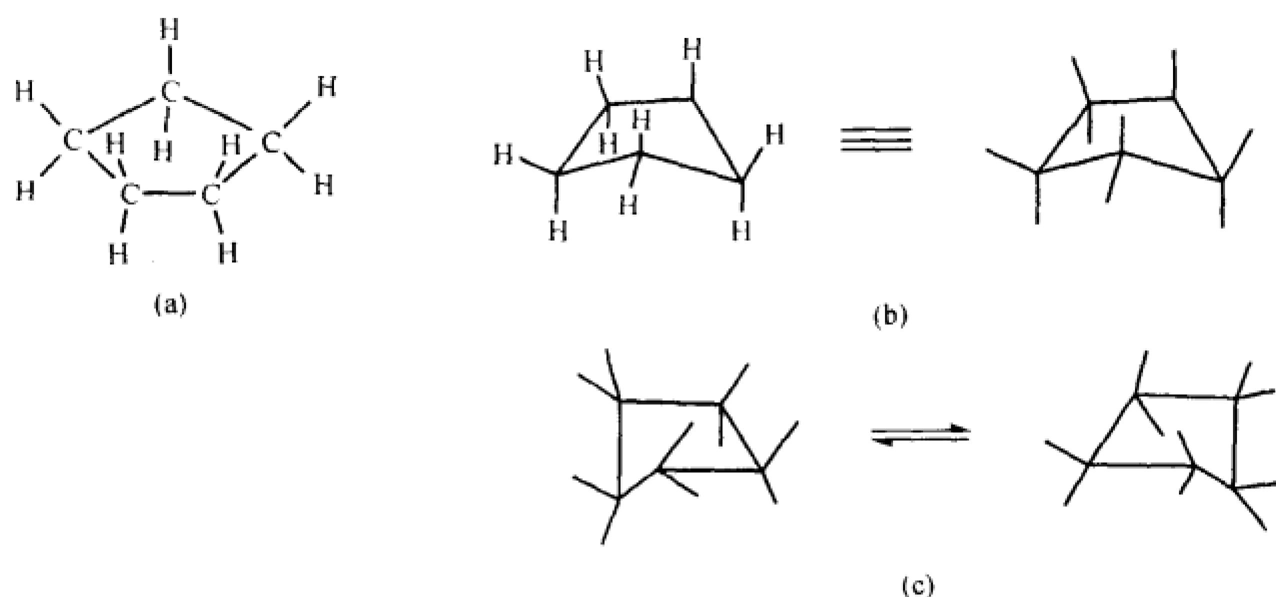



**图 2-24 环戊烷的构象**

（a）平面式构象 （b）信封式构象

事实上，环戊烷通过环内碳碳单键的旋转，可形成如图 2-24(b)所示信封式构象，其中四个碳原子在一个平面上，一个碳原子离开此平面。在这个非平面结构中，虽然环内角张力略有提高，但离开平面的 $CH_2$ 与相邻碳原子以接近交叉式构象的方式连结，使 C－H 间的扭转张力降低得更大，因此比平面结构能量低，较为稳定，是环戊烷的优势构象。环戊烷在一系列构象的动态转换中，环上每一个碳原子可依次轮流离开平面，从一个信封式构象转换成另一个信封式构象。信封式构象中的 C—C 键通过扭转可以转变成其他构象（如半椅式构象），但信封式构象为优势构象。

**（三）环己烷的构象**

环己烷是一种重要的碳环化合物，这个结构单元广泛存在于天然药物和合成药物中。

拜尔提出张力学说不久，有人开始用棒球模型将六个碳原子连结成环己烷的两种立体模型（图 2-25），一种称椅式（Chair form），另一种称船式（boat form）。在这两种模型中 C－C— C之间的键角都是 109.5°，后来哈塞尔（Hassel） 用物理方法证明了环己烷各个键角都接近 109.5°。

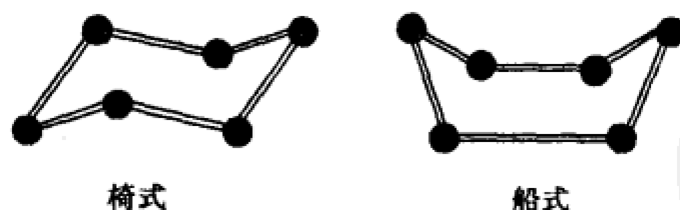



**图 2-25 环己烷分子中六个碳原子连接方式的两种模型**

环己烷的椅式构象透视式和 Newmann 投影式可用图 2-26 表示。从该图清楚地看出在椅式构象中任何两个相邻碳原子上的 C—H 间和 C—C 间都处于交叉式构象，它既没有角张力，又没有扭转张力，是无张力环，是环己烷多种构象中最稳定的构象。

在船式构象中，$C_2$、$C_3$、$C_5$、$C_6$ 在同一平面上，看作为“船底”，$C_1$、$C_4$ 在这个平面的上方，一个碳作为“船头”，另一个碳作为“船尾”。它虽然也没有角张力，但在两个

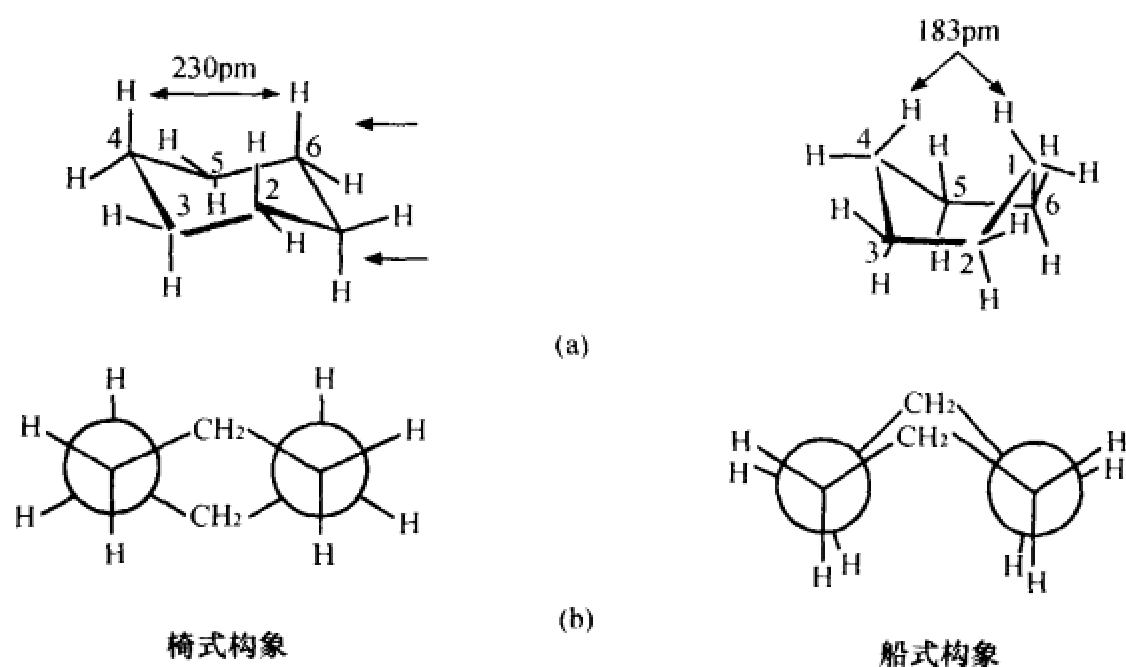



**图 2-26 环己烷的椅式和船式构象**

（a）透视式 （b）Newmann 投影式

船边碳碳键（$C_2$—$C_3$ 及 $C_5$—$C_6$ 键）上，存在四对重叠的氢原子，引起扭转张力；此外，两个船头碳（C1 和 C4）上有伸向环内侧的两个氢原子（称其为旗杆氢（flagpole）），它们间的距离只有 183pm，已远小于两个氢原子半径之和（250pm），因而存在空间拥挤引起的斥力，亦称跨环张力。由于存在这两种张力，船式构象不如椅式构象稳定，其能量约比椅式构象高 29.7kJ/mol。

若转动船式构象中船底碳原子，使 $C_3$ 和 $C_6$ 翻转下去，$C_2$ 和 $C_5$ 翻转上来，其结果是，$C_1$ 和 $C_4$ 上旗杆氢间的距离拉开，$C_2$ 和 $C_3$ 以及 $C_5$ 和 $C_6$ 的氢有所靠近，当与旗杆氢间的距离一样时，停止转动，此时分子的构象称为扭船式构象（twist boat form）。在这种构象中，每对氢原子的构象不再是重叠式，亦不是完全的交叉式，其扭转角为 30°，使船底中的四对重叠 C—H 键所起的扭转张力得到缓解。旗杆氢之间的距离比船式大（见图 2-27），因此扭船式构象比船式构象内能稍低（低 7kJ/mol），稍稳定。

环己烷的椅式和船式构象间在室温下能快速的不断转换，在转换中要经半椅式（half chair form）和扭船式构象。转换过程中势能的变化见图 2-28。从该图进一步看到：在这几种构象中，椅式构象是最稳定；半椅式构象的势能最高，比椅式高 46kJ/mol（见图 2-28），这是环己烷各种构象转换间最高的能垒，但仍不足于阻止常温下各种构象间的转换。半椅式势能高是由于它不但有较高的扭转张力，还有角张力。由于椅式构象最稳定，因此在室温下环己烷分子绝大部分以椅式构象存在，约占 99.9%。

**（四）环己烷椅式构象中的竖键和横键**

进一步观察可以发现，在椅式构象中存在两种不同类型的 C—H 键，分别处于称为竖键（*a* 键，axial）和横键（*e* 键，equitorial）的两类环外键上。竖键垂直于环的平均平面，横键分布于该平面的四周。

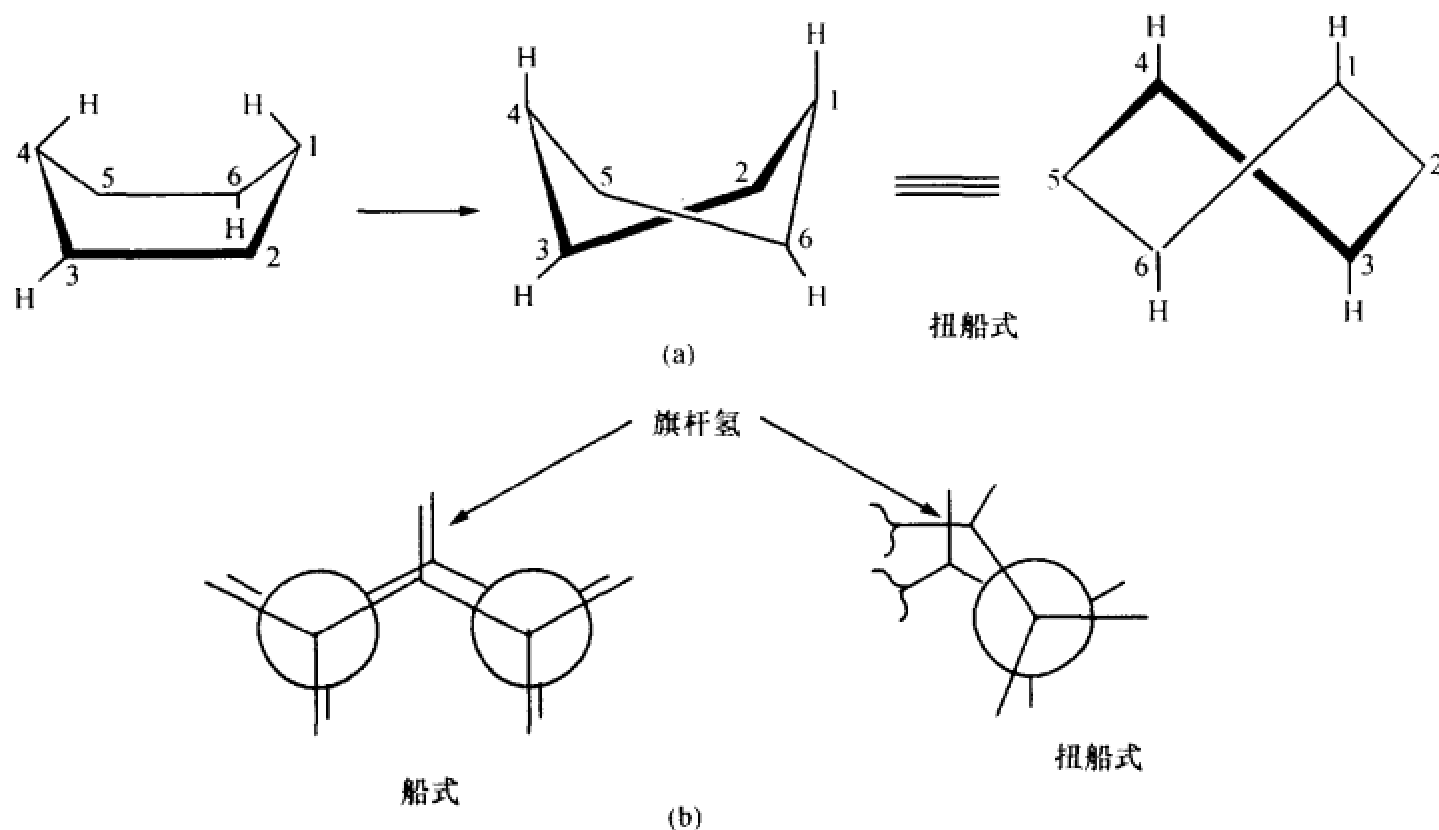



**图 2-27 环己烷的扭船式构象**

（a）从船式转换成扭船式 （b）扭船式中的旗杆氢

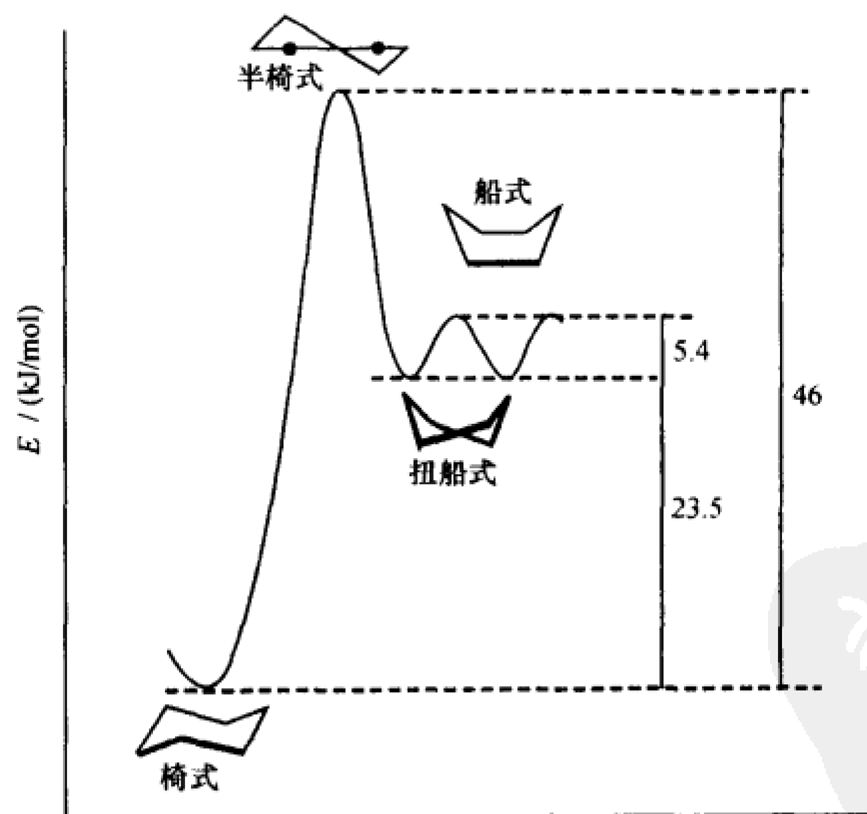



**图 2-28 环己烷构象之间的势能关系**

### （五）环己烷椅式构象的翻环作用

环己烷通过环内碳碳单键的旋转，可从一种椅式构象转变为另一种椅式构象，称为椅式构象的翻环作用（ring inversion）。经过翻环后，环上原来的竖键全部变成了横键，而原来的横键

全部变成了竖键；处于高位的碳原子变成了低位，而处于低位的碳原子变成了高位。（图 2-30）。

竖键 (*a*)　横键 (*e*)　垂直于环平均平面的轴

图 2-29　环己烷椅式构象中的竖键和横键

图 2-30　环己烷椅式构象中的翻环作用

两种椅式构象转换过程的示意图如下：

A（椅式）　B（半椅式）　C（扭船式）

D（半椅式）　E（椅式）

（倪沛洲）

# 第三章

# 3 立体化学基础

具有相同分子式而结构不同的分子互称为异构体，这种现象称为异构现象。同分异构现象在有机化合物中较为普遍，有机化合物的异构现象可分为结构异构（构造异构）和立体异构。构造异构是指分子中原子排列顺序不同所引起的一类异构，根据不同情况可分为：碳链异构、位置异构、官能团异构三种。立体异构是指分子构造（即分子中原子相互连接的方式和次序）相同，只是立体结构（即分子中原子在三维空间的排列顺序）不同所引起的一类异构，可分为构型异构和构象异构。在第二章已讨论了顺反异构（属构型异构）和构象异构的一些内容，本章着重讨论另一种构型异构即对映异构和其他有关内容。因对映异构体可使平面偏振光左旋或右旋。因此下面先讨论平面偏振光和比旋光度的有关问题。

## 一、平面偏振光及比旋光度

光是一种电磁波，光波振动的方向与其前进的方向垂直。普通光或单色光的光波是在各个不同的平面上振动，若使单色光通过尼可尔（Nicol）棱镜，一部分射线就被阻挡不能通过，只有和棱镜的晶轴平行振动的射线才能通过，这种通过棱镜的只在一个平面上振动的光称为平面偏振光，偏振光前进的方向和其质点振动的方向所构成的平面称为振动面，见图 3-1。

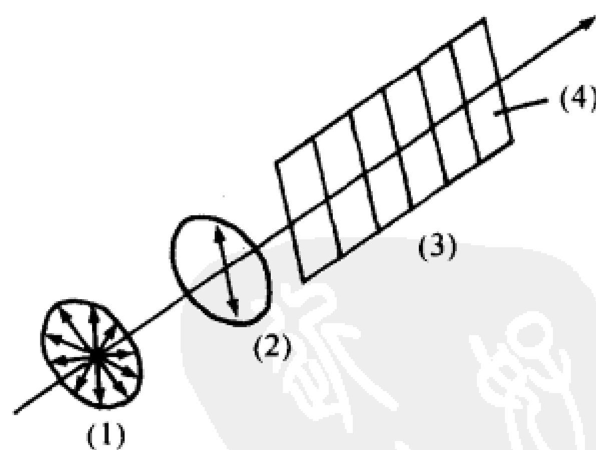



**图 3-1　普通光与平面偏振光**
（1）普通光　（2）尼可尔棱镜
（3）平面偏振光　（4）振动面

自然界中很多物质如酒石酸、葡萄糖具有使平面偏振光的振动面发生旋转的性质，称为旋光性或光学活性。此种物质称为旋光性物质或光学活性物质。生物体内大部分有机分子都具有旋光性，这一特性有十分重要的生理意义，一些物质由于旋光性的不同，在生理作用上往往表现出极大的差异。

平面偏振光通过无旋光性物质，振动面不会改变（图 3-2）；而平面偏振光通过旋光性物质后，振动面改变的角度称为旋光度（optical rotatory degree），用$\alpha$表示（图 3-3）。从面对光线的入射方向观察，振动面按顺时针方向旋转的，称为右旋（dextrorotatory），用符号“*d*”或“+”表示；按逆时针方向旋转的，称为左旋（levorotatory），

用符号“*l*”或“–”表示。一个物质的旋光的方向和旋光度的大小可由旋光仪测定。

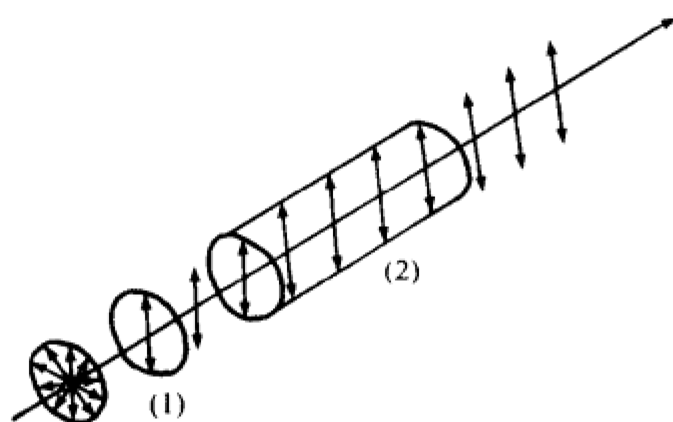



图 3-2 平面偏振光通过无旋光性物质

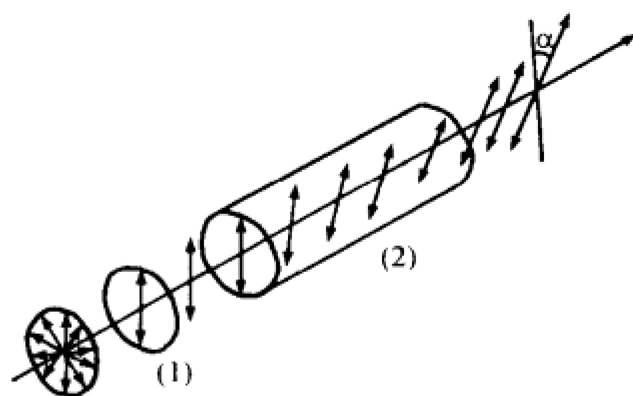



图 3-3 平面偏振光通过旋光性物质

（1）尼可尔棱镜 （2）盛液管

旋光度除与分子的结构有关外，还与测定时溶液的浓度、厚度（盛液管的长度）、温度及光源的波长等因素有关。因此，为了统一标准，通常采用比旋光度（specific rotation）$[\alpha]$来表示。旋光度和比旋光度之间的关系如下：

$$[\alpha]_{\lambda}^{t}=\frac{\alpha}{l\times c} \quad 或 \quad \alpha=[\alpha]_{\lambda}^{t}\times l\times c$$

$[\alpha]$为比旋光度，$\alpha$为实测旋光度，c 为浓度（克/毫升），l 为溶液厚度（即盛液管的长度，单位为分米）。

当 c=1 克/毫升，l＝1 分米，则$[\alpha]=\alpha$

因此，比旋光度即是指被测物质浓度为每毫升含 1 克，溶液厚度为 1 分米时的旋光度。但是因光波波长和温度对旋光度有影响，所以应将所用光波的波长（λ）和测定的温度（t）表示出来。如$[\alpha]_{D}^{25}$中的 D 表示光谱中的 D 线，波长相当于 5890Å，即所用光源为钠光。25 表示测定温度为 25℃。比旋光度是旋光性物质的一个物理常数，例如

葡萄糖：$[\alpha]_{D}^{20}=+52.5°$（水）

氯霉素：$[\alpha]_{D}^{25}=+17\sim20.0°$（无水乙醇），　$[\alpha]_{D}^{25}=-25.5°$（乙酸乙酯）

从氯霉素的比旋光度可以看出溶剂对旋光度也有影响。

测定旋光度，可用来鉴定旋光性物质，或测定旋光物质的纯度和含量。例如：测得一个葡萄糖溶液的旋光度为+3.4°，而葡萄糖的比旋光度为+52.5°，若盛液管长度为 1 分米，则可计算出葡萄糖的浓度为

$$c=\frac{\alpha}{[\alpha]\times l}=\frac{(+)3.4}{(+)52.5\times 1}=0.0646克/毫升$$

在制糖工业上常用测定旋光度的方法来控制糖液的浓度。

练习题 3.1 某光学物质 1g，溶于 10ml 氯仿中后，在 5cm 长的旋光管中测定其旋光度为-3.9°，试问此物质的比旋光度是多少？
练习题 3.2 比旋光度+40°的某物质，在 1 分米的旋光管中测得的旋光值为+10°。试问此物质溶液的百分浓度是多少？

一个物质旋光能力的大小与分子结构有关，但因测定旋光度时的浓度是以每毫升溶液中含物质的克数（重量）为单位，而分子量不同的两个物质重量相等时，其所含分子数不等。所以当分子量不同的两个物质具有相同的比旋光度时，其分子的旋光能力却是不等的。为了明确表示某物质的旋光特性，有时采用摩尔旋光度[M]的概念，它与比旋光度的关系如下：

$$[M]=\frac{[\alpha]\times 分子量}{100}$$

## 二、对映体异构和手性

偏振光是1808年由马露（E.Malus）首次发现的，随后拜奥特（I.B.Biot）发现有些石英的结晶能使偏振光向右旋，有些却向左旋。而当这种有旋光性的石英结晶熔融后（晶体结构破坏），其旋光性即消失。后来进一步发现，某些有机物无论为液态或溶液，都具有旋光性。1848年，巴斯德（L.Pasteur）在进行酒石酸盐的结晶学研究时发现：外消旋酒石酸钠铵在一定条件下结晶时，生成外形不同的两种晶体，它们之间的关系相当于右手和左手或物体和镜像，外形相似，但不能相互重合，巴斯德仔细地用镊子将两种晶体分开，分别溶于水，再用旋光仪检查，发现一种是右旋的，另一种是左旋的。由左旋的酒石酸钠铵得到左旋的酒石酸，与等量的右旋酒石酸混合，得无旋光性的外消旋酒石酸。由酒石酸钠铵的晶体外形，巴斯德提出物质的旋光性是由于分子的不对称结构所引起。他指出："右旋酸中的原子是排列在一个右螺旋上或是排列在一个不规则四面体的顶点上，或是有其它的非对称排列方式，我们尚不能回答这些问题。但是存在着一种非对称的（dissymmetric）排列方式，并不能与其镜像相重合，这是没有疑问的"。

**路易斯·巴斯德（Louis Pasteur,1822-1895）** 伟大的法国化学家。最初他只是一名普通的艺术系学生，曾一度想成为一名专业画家。在听过Dumas 和 Balard的讲座之后，他开始转向化学研究，并最终成为这一领域最杰出的学者之一。他的化学研究使外消旋酒石酸的分离成为可能。他和 Biot同时提出分子自身的不对称性是旋光性的形成原因，这一理论在范德霍夫和勒贝尔（Van't Hoff，Lebel）的研究之后得到进一步的发展。他发现一种依赖酒石酸的植物霉菌只利用两对映体之一，这在现在看来当然是一普通的现象，在当时却是一个里程碑式的发现。尽管他在化学上的成就巨大，但人们了解更多的却是他在生物学及医学上所做出的贡献。他首先提出了发酵作用需要有微生物的参与才能发生，而非仅仅是一个自发的化学反应，在此理论的基础上他提出了巴氏消毒法。他建议在丝绸业中采取杀灭传染性丝绸蠕虫，由此挽救了面临困境的法国丝绸业。他将同样的理论应用于炭疽病，发明了一种疫苗来对付这种一直危害法国牲畜的疾病。他研究的狂犬病毒疫苗是第一个有效的治疗该病的疫苗。1888年，巴斯德研究所成立，如今它已成为世界上最好的生物研究中心之一，世界上第一例艾滋病病毒即在此发现。

一个化合物的分子与其镜像不能互相重合，必然存在着一个与镜像相应的化合物，这两个化合物的关系，相当于右手和左手，即互相对映，这种异构体称为对映异构体（enantiomers，来自希腊文enantio"相反的"及meros"部分"）。简称对映体,因它们的旋光性不同，所以又称为旋光异构体。旋光性是识别对映异构体的重要手段。

如果借助小球棒制作某一化合物及其镜像的模型，可以发现有些分子的实物和镜像是可重合的。例如，图 3-4 中的两个乙醇分子模型，它们互为实物和镜像，也可以说，它们具有对映关系。但是当我们将两个分子中连有羟基的碳原子相互重叠，然后再将连在碳原子上的任何两对基团（图中为羟基和甲基）重叠时，那么剩下的两个基团（图中为氢原子）一定也是重合的。所以这两个分子模型代表同一化合物。

但对某些分子来说，两个互为实物与镜像关系的分子是不能重合的，如图 3-5 中的两个 2-丁醇对映分子模型。当将二者连有羟基的碳原子（$C_2$）和连在此碳原子上的乙基和羟基分别相应重叠时，剩下的两个甲基并不能重合（这里是甲基与氢原子相遇）。因此，这两个分子模型具有对映而不能重合的关系，彼此互称为对映异构体（enantiomers）。

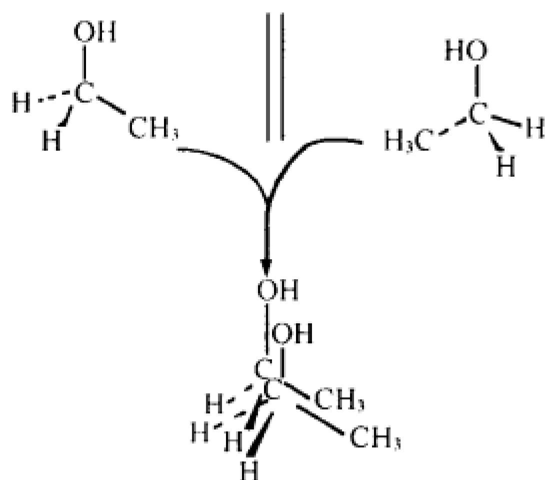


图 3-4 乙醇模型的重叠操作

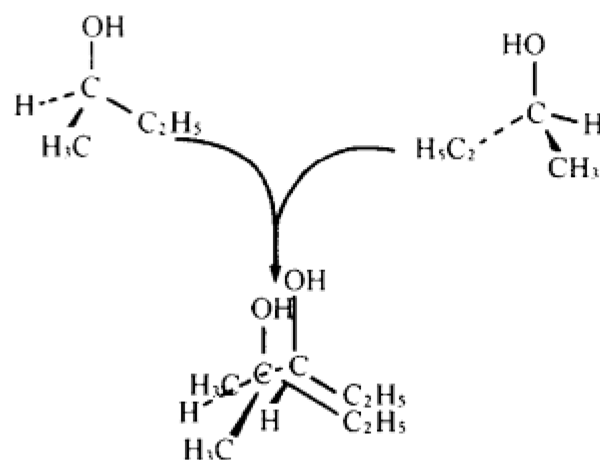


图 3-5 2-丁醇模型的重叠操作

有对映异构体的分子被称为手性分子（chiral molecule），或称分子具有手征性或手性（chirality，来自希腊文 cheir“手”），因为这一对对映异构体就像人的左、右手一样：是对映的，又是不能重合的（可以用右手不能戴左手套；左手不能戴右手套来说明左、右手的不重合性），如上述的 2-丁醇的一对对映体。另一类是非手性的（achiral），即不分左右，分子与其镜像能够互相重合。非手性的小分子化合物在液态下或溶液中是没有旋光性的，如乙醇。

## 三、分子的对称性和手性

分子与其镜像是否能互相重合取决于分子本身是否具有对称性，因此，我们先简单介绍有关分子对称的一些基本概念。

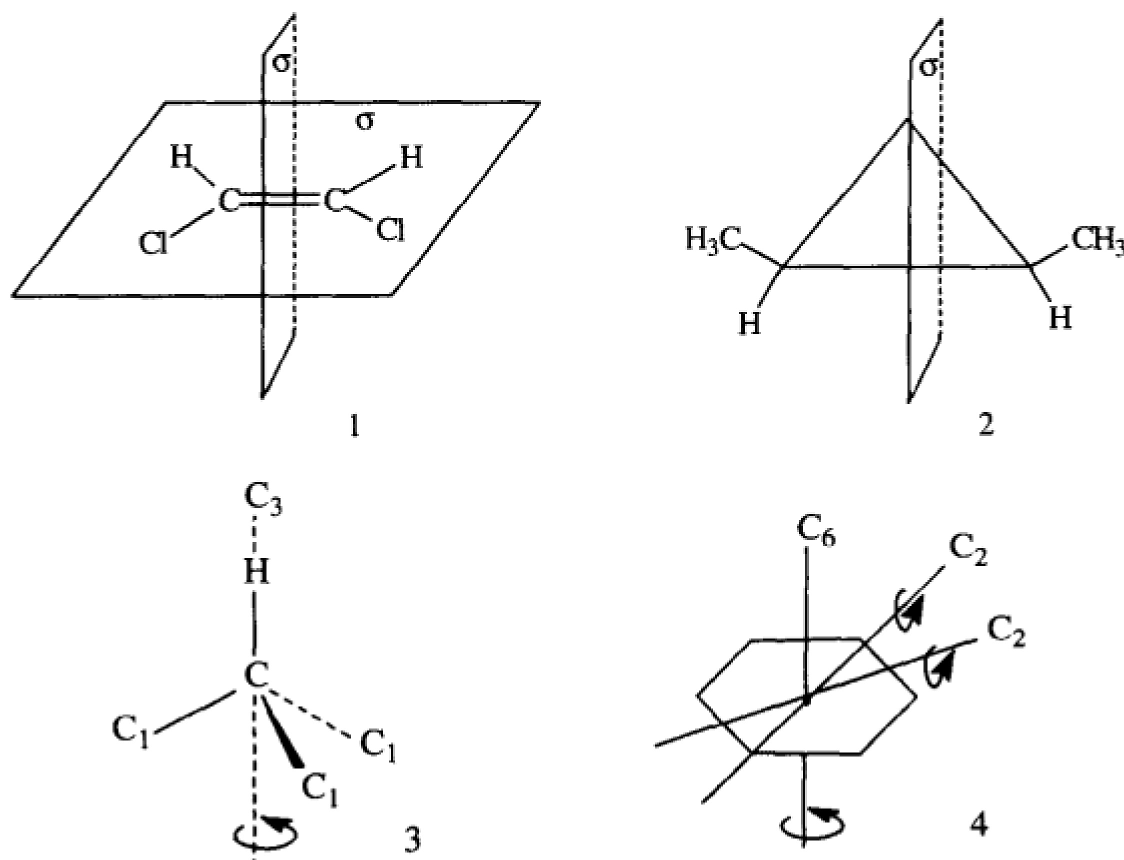
**（一）对称因素**

判断一个分子的对称性，要将分子进行某一项对称操作，看结果是否与它原来的立体形象完全一致。如通过某种对称操作后，和原来的立体形象完全重合时，就说该分子具有某种对称因素，它们可以是一个点、一个轴或一个面。

1．对称面

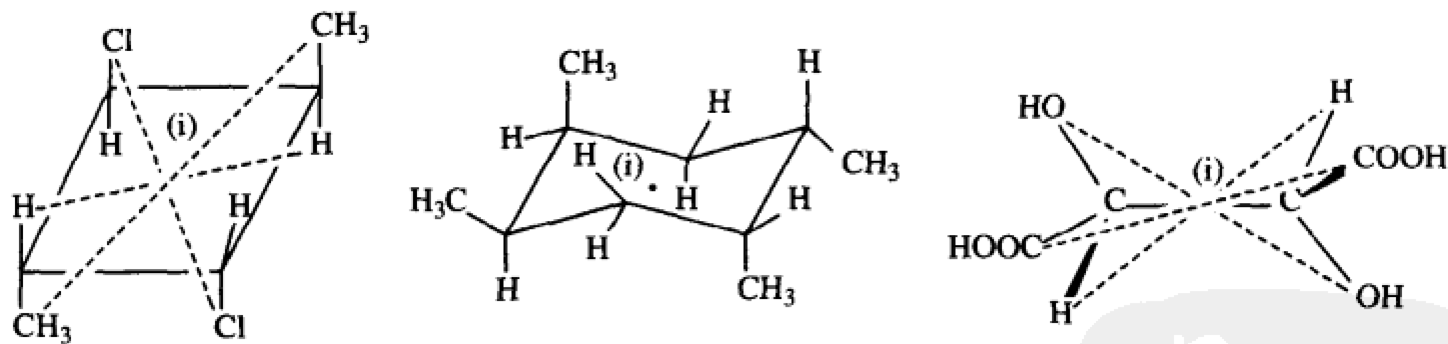
假如一个分子能被一个假想的平面切分为互为具有实物与镜像关系的两半，此平面即称为对称面（symmetric plane，符号σ）。相应的对称操作是将物体部分所有的点移到对应于此平面的

对称位置上去。如顺-1,2-二氯乙烯具有两个对称面，一个是 6 个原子所在的平面，另一个是通过双键垂直于分子平面的平面，见 1。顺-1,2-二甲基环丙烷有一个通过亚甲基垂直于环平面的对称面，见 2。




2．对称中心

当分子中的任一个原子到某一假想点（i）的连线，再延长到等距离处，遇到一个相同的原子时，这个假想的点就称为对称中心（symmetric center，符号 i）。如下图列出的化合物均有一个对称中心。




凡有对称面和对称中心的分子，一定是非手性的，无对映异构体，无旋光性。

3．对称轴

当分子环绕通过该分子中心的轴旋转一定的角度，得到的分子形象与原来的完全重合时，此轴即称为对称轴（symmetric axis,符号 C）。当旋转 360/*n* 角度后，此轴即称为 *n* 重对称轴（符号 Cn）。如氯仿 3 有一个三重对称轴（$C_3$），即通过 C-H 键的那个轴，当分子绕此轴旋转 120°（360/3）与原来的分子重合，苯 4 有一个六重对称轴（$C_6$），六个二重对称轴（$C_2$）。$C_6$ 轴为通过分子中心垂直于苯环平面的轴，分子绕此轴旋转 60°（360/6），即与原来的形象重合。$C_2$ 轴垂直于 $C_6$ 轴。

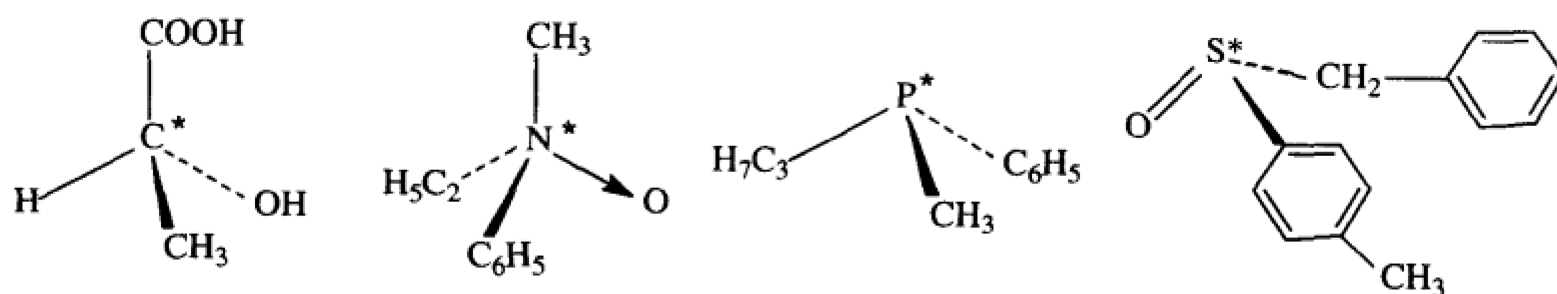
练习题 3.3　判断下列分子是否具有对称中心、对称轴或对称面？
（1）反 1,2-二甲基环丙烷　　（2）环己烷的船式构象　　（3）乙烷的交叉式构象
（4）丁烷的对位交叉式构象　　（5）乙烷的重叠式构象

**（二）手性因素**

分子的手性常常与处于手性部分的一个或一个以上的特定原子有关，使分子具有手性的几何因素有手性中心和手性面（手性轴内容在第八章中讨论）。

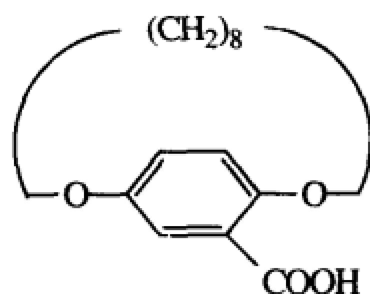
1. 手性中心

能引起分子具有手性的一个特定原子或分子骨架的中心称为手性中心（chiral center）。最常见的手性中心为手性碳原子（chiral carbon），即连接四个不同原子或基团的碳原子（与不对称碳原子的含义相同。）其它多价杂原子如 N、P 等等也可形成手性中心。例如下式中标有“*”号者为手性原子。




2. 手性面

分子的手性由于某些基团对分子中某一平面的不同分布而引起，此平面即称手性面（chiral plane）。例如下列化合物，由于苯环上的取代原子和基团在空间的排列不同而具手性，故苯环即为手性面。




一个手性分子必然具有手性中心、手性轴或手性面，最常见的是具有手性碳原子的化合物。但是具有手性碳原子的化合物，不一定都是手性分子和具有旋光性。这将在本章的有关部分中讨论。

**（三）旋光性的产生**

手性分子能使偏振光发生旋转的原因可简单解释如下：任何一种光线通过透明物质时，因与物质分子的作用而使光速减慢，这种现象通常引起光的折射，光速的减小与光的折射率成正比。平面偏振光可看作是由两个周期和振幅相同而旋转方向相反的圆偏振光叠加组成。圆偏振光是绕光轴运动呈螺旋状前进的。从入射光方向观察，螺旋按顺时针方向前进的为右旋圆偏振光，按逆时针方向前进的为左旋圆偏振光，见图 3-6。

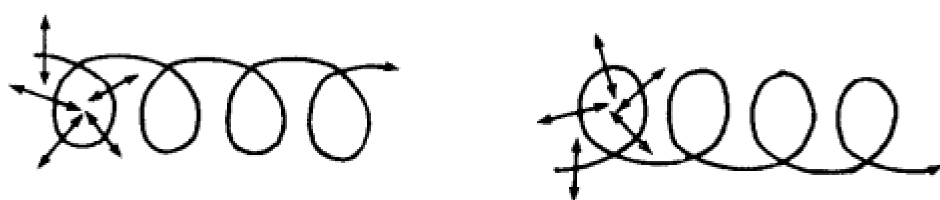


图 3-6 右旋及左旋圆偏振光

如果两种圆偏振光进行叠加，则可产生平面偏振光，如图 3-7。

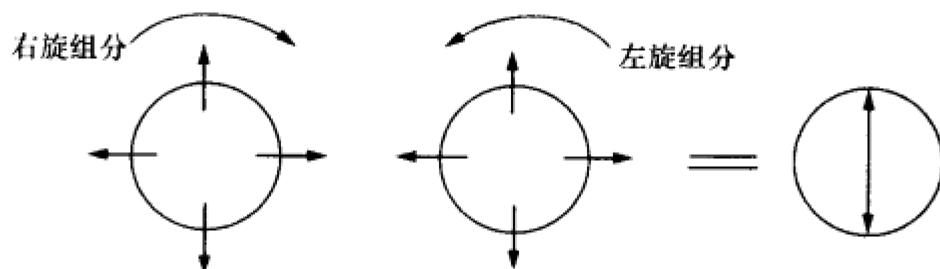



图 3-7 两种圆偏振光叠加产生平面偏振光

当平面偏振光通过一个具有对称性的物质时，两种圆偏振光以同一速度前进，在时间 t 内，弧 AB 和 AC 是相等的，所以得到平面 AA'，如图 3-8 中的（a）所示，结果振动面不改变，若平面偏振光通过一个具有手性的物质，此时两种圆偏振光以不同的速度前进，如图 3-8 中的（b）所示，由于右旋圆偏振光的速度较快（此处假定），所以弧 AB 和 AC 不等，结果引起振动面向右旋转$\alpha$角度。

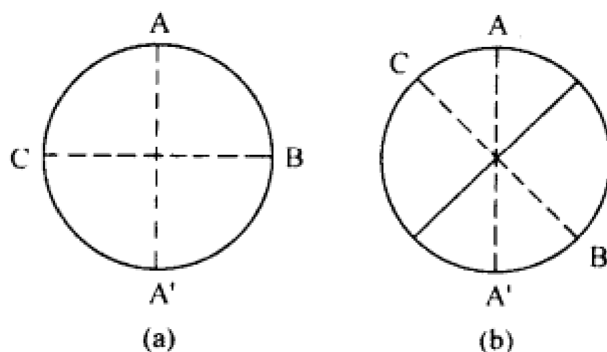



图 3-8 通过无旋光性或旋光性物质时两种圆偏振光的叠加

## 四、含一个手性碳原子的化合物

乳酸（2-羟基丙酸）最初是从酸奶中分离出来的，自然界中的微生物使葡萄糖或乳糖发酵分解产生乳酸时，用不同的菌种，可得到两种不同的乳酸，一种使偏振光的振动面向右旋转 3.82°，称右旋乳酸；另一种则使偏振光振动面向左旋转 3.82°，称左旋乳酸。分析乳酸分子的结构，可知其含有一个手性碳原子，它分别连接 $CH_3$、OH、COOH 和 H 四个不同的基团，这些基团在空间有两种不同的排列方式（即两种不同的构型），可用图 3-9 所示的模型表示。

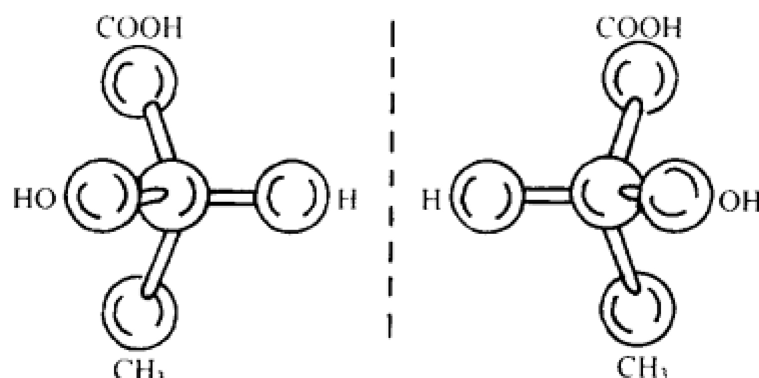



图 3-9 两种乳酸分子的模型

由图 3-9 可以看出，两种乳酸的立体结构之间存在着实物和镜像的关系，有如左右手那样，相互对映而不能相互重叠，互为对映异构体。含有一个手性碳的化合物和乳酸一样，都具有一对对映异构体。

**（一）对映异构体的理化性质**

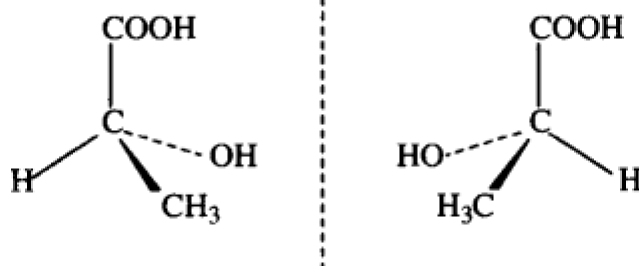
对映体的旋光度相同而旋光方向相反，其它的物理性质和化学性质在一般条件下都相同，如(+)-乳酸和(-)-乳酸的熔点都是 53℃，*pKa* 都是 3.79。但在手性条件下会表现出某些不同的性质。例如用左旋圆偏光时，左旋乳酸的折射率为 1.10011，右旋乳酸为 1.10071；用右旋圆偏振光时，左旋乳酸为 1.10071，右旋乳酸为 1.10011。当它们与手性试剂反应时，两种对映体的反应活性不同，生理活性亦有不同的情况，如一些旋光性药物，有的一对对映体的生理活性相同，有的只有其中一种对映体有治疗效果，而另一种则无疗效或疗效甚小。如左旋氯霉素有抗菌作用，其对映体则无效。

**（二）外消旋体**

在实验室中合成乳酸时，得到的产品为等量的左旋体和右旋体的混合物，无旋光性。这种由等量的对映体所组成的物质称为外消旋体（racemic modification）。由于两种组分的旋光度相同，旋光方向相反，旋光性恰好互相抵消，所以外消旋体不显旋光性。外消旋体常用符号（±）或 *dl* 表示。外消旋体的化学性质一般与旋光对映体相同，而物理性质则有差异（见表 3-1）。

表 3-1 乳酸的物理性质

| | 熔点（℃） | $[\alpha]_D^{20}$ 水 | $pKa^{25°}$ |
|---|---|---|---|
| (+)-乳酸 | 53 | +3.82° | 3.79 |
| (-)-乳酸 | 53 | -3.82° | 3.79 |
| (±)-乳酸 | 18 | | 3.79 |



练习题 3.4　下列化合物哪些是手性的？指出它们所含的手性碳原子？（用*表示）

（1）$CH_3Cl$　（2）$CHCl_3$　（3）$CH_3-\underset{Cl}{CH}-CH_2CH_3$　（4）$CH_3-\underset{CH_2CH_3}{CH}-CH_2CH_3$

（5）$CH_3-\underset{OH}{CH}-\underset{OH}{CH}-CH_2CH_3$　（6）$CH_3-\underset{OH}{CH}-\underset{Cl}{CH}-CH_3$

**（三）对映异构体的表示方法**

表示对映异构体的最好方法是前面所画的乙醇和 2-丁醇的伞形式（图 3-4，3-5）以及上述乳酸的模型图式（图 3-9）。但在描述多原子的分子时，立体图式很不方便。因此，多数情况下都采用平面投影式，最常用的是费歇尔（E.Fischer）投影式。该法（图 3-10a 所示）是将与手性碳原子相连的四个不同基团（U，V，S，T）中的两个（U，V）处于水平面、朝向观察者；另两个（S，T）处于垂直方向、朝后，然后朝纸面投影。这样，在纸面上的横线是连接向前（水平方向）的基团；竖线连接向后（垂直方向）的基团。手性碳原子处于两条直线交叉点，不用写出。所以，这种投影式也可称为十字形投影式。对于含多个手性碳的分子，可将分子处于重叠式构象，然后按上法逐个进行投影（如图 3-10b 所示）。

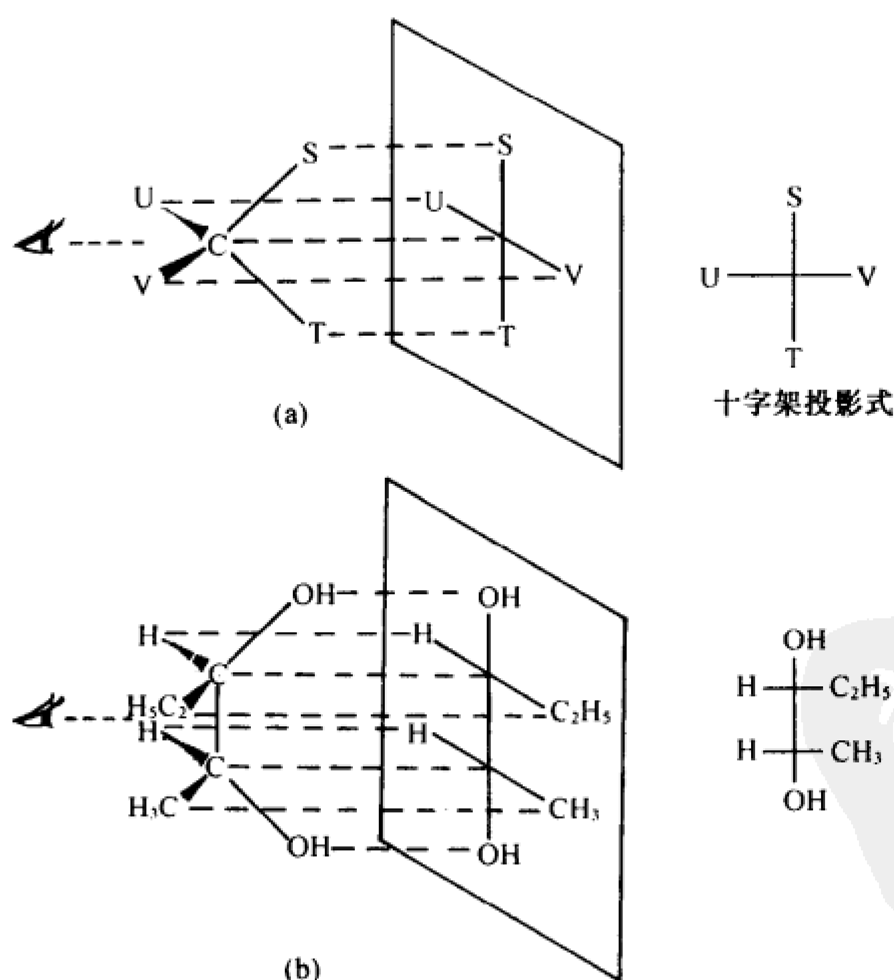
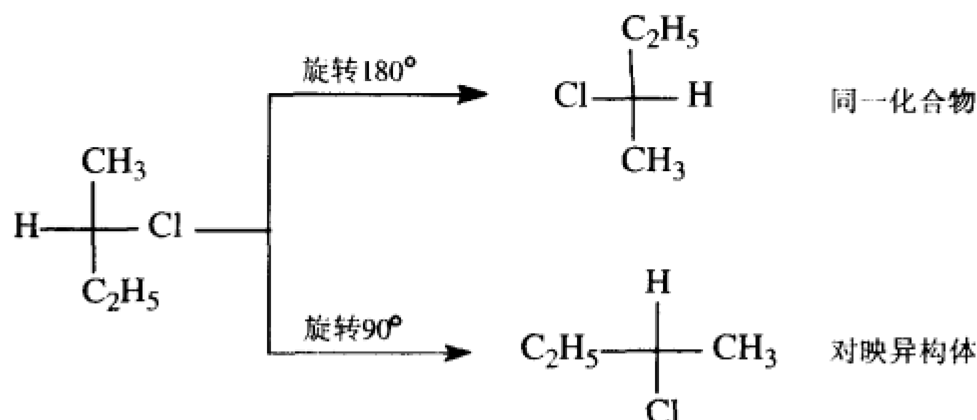



**图 3-10　费歇尔投影式**

（a）一个手性碳分子的费歇尔投影操作　（b）含两个手性碳分子投影操作

由于可以随意指定四个不同基团中的两个处于水平或垂直方向，因此，同一分子就会得到几个费歇尔投影式。它们可以互换，但分子中四个基团的相对位置必须遵守下列规则，以免在互换时改变原来的空间关系。

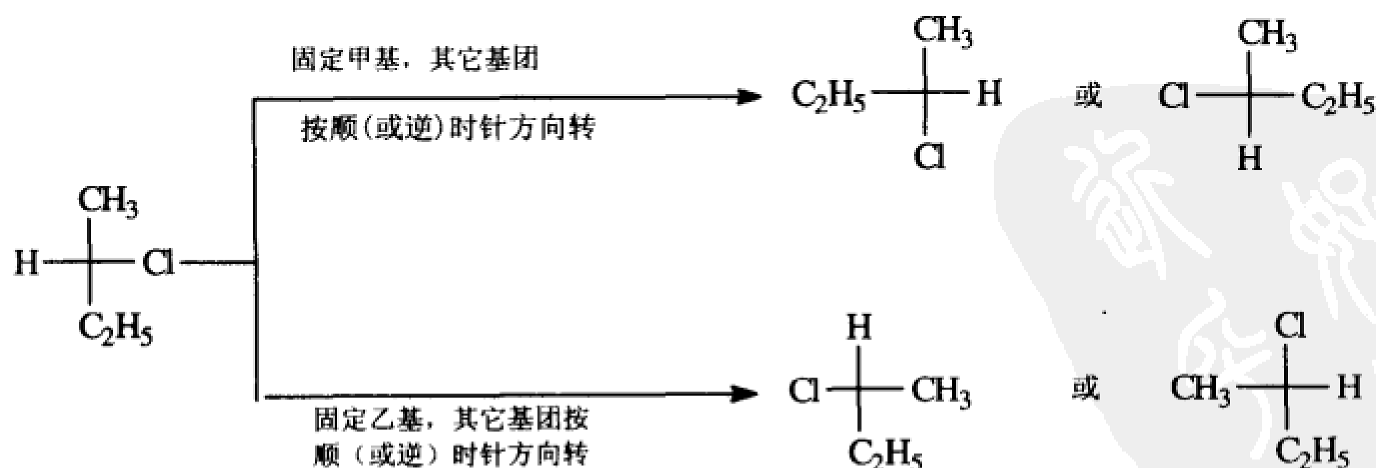
1. 费歇尔投影式可不离开纸面旋转 180°或其整数倍，得到的另一投影式仍代表原分子结构；若旋转 90°或其奇数倍，得到的另一投影式是其对映异构体。例如（可用模型验证）：




2. 在判断不同的费歇尔投影式是否代表同一物质时，可用投影式是否重合来判断。但重合时投影式不能离开纸面，而只能在纸面内平移。例如，下面一对 2-氯丁烷的投影式,平移重叠时不能重合，是代表一对对映体；但若将其中之一离开纸平面翻 180°，再与另一投影式重叠时，两者能完全重合，这样就成了同一物质了。

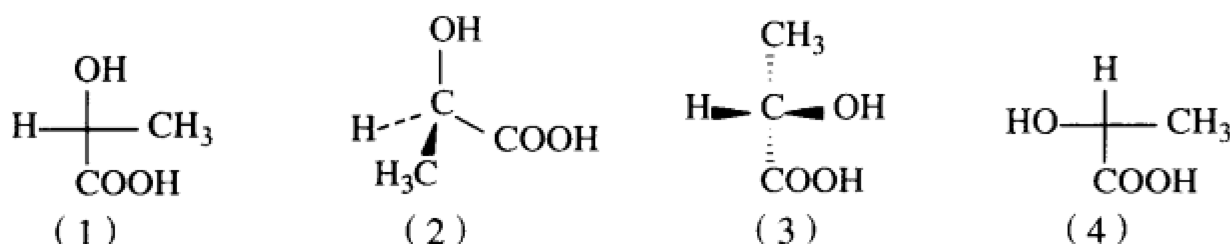


3. 一个投影式中的基团也可经交换转成另一个投影式，但交换时不能改变原有的空间关系。例如，将手性碳原子上的一个取代基保持不变，另外三个基团按顺时针或逆时针方向旋转时，原有的空间关系不变：




以上规定都是与费歇尔投影式代表特定的立体形态有关，不能简单地以平面图处理。

练习题 3.5　指出下列各结构表示式之间的相互关系（同一化合物？对映异构体？）



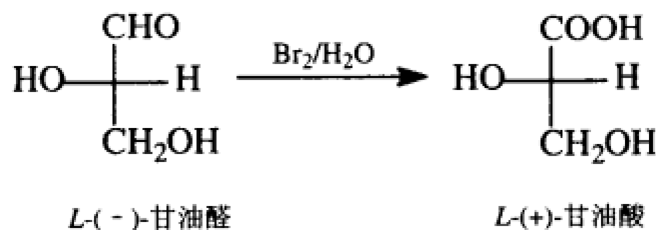
（四）对映异构体构型的命名

1. *D*、*L* 命名法

在 X-光衍射法尚未问世以前，费歇尔选择甘油醛作为标准，将主链竖向排列，氧化态高的碳原子放在上方，氧化态低的碳原子在下方，写出甘油醛的费歇尔投影式。并人为规定羟基在碳链右边者为右旋甘油醛，称为 *D* 型，在左边者为左旋甘油醛，称为 *L* 型。



某些旋光性化合物的构型用化学方法将其与甘油醛联系而确定。例如右旋甘油酸的构型是用如下的方法确定的。



因右旋甘油酸可通过 *L*-(−)-甘油醛用溴水氧化制得。在这反应中手性碳上的键未断裂，可认为其几个键的空间排列（构型）未变，因此推知（+）-甘油酸的构型和 *L*-（−）-甘油醛是一样的，亦是 *L*-型。即按上面的写法，（+）-甘油酸的羟基应在费歇尔投影式的左边。从这个例子还可看出旋光方向与构型间没有必然的联系。亦就是（+）体不一定是 *D*-型，（−）体不一定是 *L*-型。

这种与人为规定的标准物相联系而得出的构型称为相对构型（relative configuration）。

1951 年 J.M.Bijvoet 用 X-光衍射法测定了（+）-酒石酸钠铷的绝对构型（真实的三维空间的立体关系），也就确定了酒石酸的绝对构型（absolute configuration），恰好与人为规定的构型相一致。早先酒石酸或甘油醛与其它旋光性化合物相联系，确定的相对构型都成为了它们的绝对构型。

*D*、*L* 命名法有其局限性，如 2,3-二羟基-2-甲基丙醛这样的化合物就不适用；又如在含多个碳原子如糖的分子中，*D* 或 *L* 仅表示其中一个手性碳原子的构型。但由于习惯的原因，此种命名法目前在糖类化合物和氨基酸中应用仍较普遍。

2．*R*、*S* 命名法

含一个手性碳的分子如 2-氯丁烷,有两个对映异构体。命名这类具有立体特征的化合物时，应标出分子中连在手性碳上各个基团在空间的排列顺序（即构型)。

目前广泛采用的是由凯恩（Cahn)-英果尔德（Ingold)-普瑞洛格（Prelog）提出的命名法则。其原则是：（1）将连在手性碳上的四个基团（a、b、c、d）按次序规则（见下）较优先的排在前面，（假设优先顺序为 a>b>c>d)；（2）将最小基团（d）远离观察者，然后观察其他三个基团的关系。若观察者的眼睛由 a→b→c 依顺时针方向行进时，此手性碳具有 *R*-构型（*R* 来自拉丁文 Rectus 的词头，意为“右”)；若以逆时针方向行进时，则 *S*-构型（拉丁文 Sinister 的词头，意为“左”)。如图 3-11 所示：

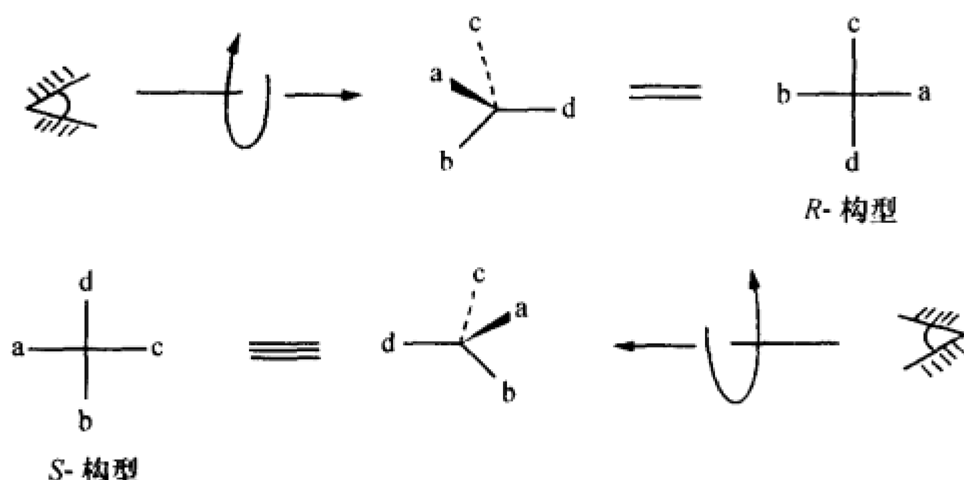
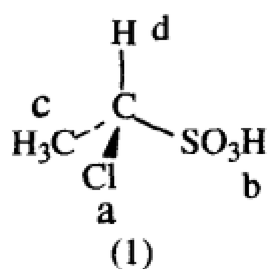



图 3-11　构型的标定

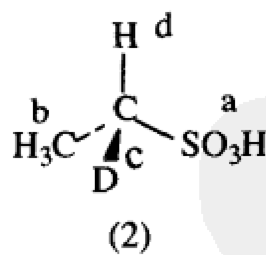
确定基团排列先后的次序规则如下：

（1）连在手性碳上的四个原子不相同时，可以原子序数大小为序排列，大的优先，小的在后。同位素原子以质量较高者优先。例如在化合物（1）中，基团优先次序是 Cl，S，C，H；化合物（2）中，基团优先次序是 S，C，D，H；按上面的命名规则，（1）和（2）分别称（*R*）-*α*-氯代乙磺酸和（*R*）-*α*-氘代乙磺酸。




(1)

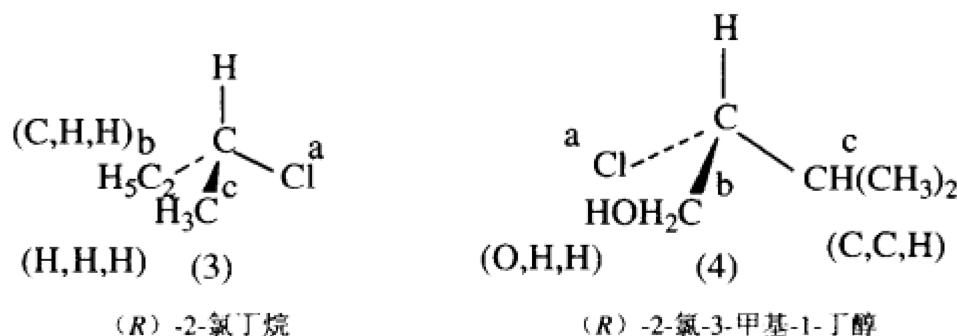
（*R*）-α-氯代乙磺酸




(2)

（*R*）-α-氘代乙磺酸

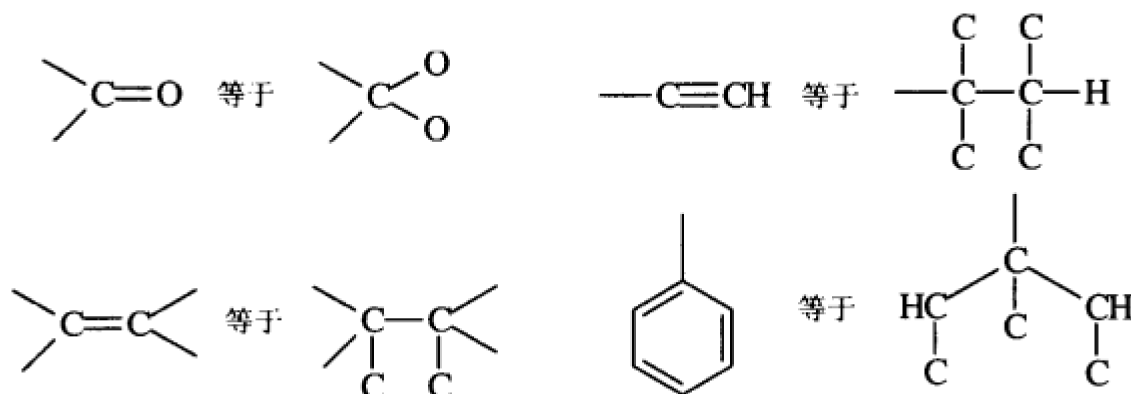
（2）若手性碳原子相连的两个原子相同时，可比较连在这两个原子上的其他原子，原子序数较大者优先。例如化合物（3）中的甲基和乙基都碳原子与手性碳相连，但在甲基中其他原子均为碳原子（即 H、H、H)，而在乙基中 C、H、H，所以乙基较优先。这样四个基团的优先顺序是氯原子（a)、乙基（b)、甲基（c)、氢原子（d)，沿 a、b、c 的顺序是顺时针的，为 *R* 型，称为（*R*）-2-氯丁烷。



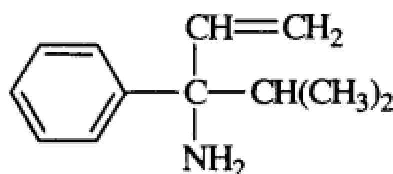
(R) -2-氯丁烷　　(R) -2-氯-3-甲基-1-丁醇

又如在化合物（4）中，羟甲基的碳原子连有O、H、H；异丙基碳原子连有C、C、H。虽然异丙基碳原子后有两个碳原子，但羟甲基碳原子所连的氧原子具有较高原子序数，因此羟甲基优先，称为（*R*）-2-氯-3-甲基-1-丁醇。

（3）具有双键或叁键时，可将其看作是连接两个或三个相同的原子，如：



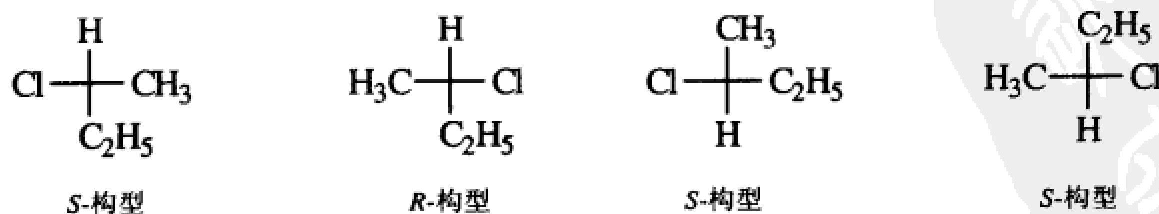

因此，在4-甲基-3-氨基-3-苯基-1-戊烯中的基团优先顺序为：氨基>苯基>乙烯基>异丙基。



4-甲基-3-氨基-3-苯基-1-戊烯

（4）取代基互为对映异构体时，*R*-构型先于*S*-构型；取代基互为几何异构体时，顺（*Z*）式先于反（*E*）式。

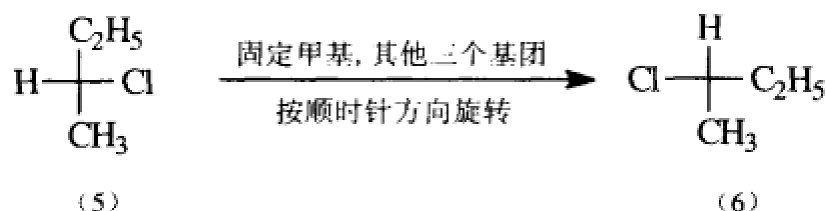
当采用费歇尔投影式表示分子结构并进行构型命名时也有一些规律：若最小基团已处于垂直方向的竖线上时，可直接将其他三个基团在平面内按大小顺序确定其构型。因为此时最小基团已处于离观察者最远的位置。例如，对下面几个2-氯丁烷的费歇尔投影式，可按上述方法标出它们的构型：



*S*-构型　　*R*-构型　　*S*-构型　　*S*-构型

若最小基团处于水平方向的横线上时，可有几种方法确定构型：1） 用手当模型。手臂代表最小基团的方向，最小基团处横线左方时用左臂，处横线右方时用右臂；拇指代表横线上另一个方向；食指朝上，代表垂直上方；中指朝下，代表垂直下方。然后将手臂转到离观察者最远的方向。此时，拇指、食指和中指都面向观察者。最后按三指所连基团的大小顺序确定构型。

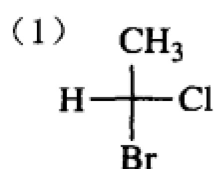
2） 直接用平面的投影式，通过基团交换位置的原则，将原水平方向的最小基团换至垂直方向，然后按平面内的顺序确定构型。例如，可将下列 2-氯-丁烷投影式（5）中的甲基固定，使其他基团按顺时针旋转成投影式（6），然后在平面内按氯、乙基、甲基顺序确定其构型为 *R*。

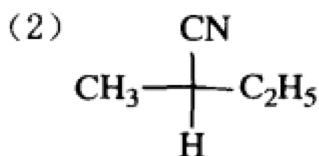


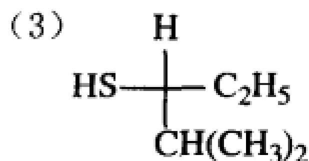

3） 也可将最小基团处于水平方向的投影式先在平面内确定构型，而实际构型是与其相反。因为此时在平面内观察基团大小顺序时，最小基团是离观察者最近，而原规定是最小基团离观察者最远，因此结果相反，如下面这两个化合物（7）和（8）的平面构型分别是（*S*）-型和（*R*）-型,而实际（7）是（*R*）-型，（8）是（*R*）-型，（7）称为（*R*）-2-氯丁烷,（8）称（*R*）-2-甲基-1-戊烯。不论用什么方法确定构型，都要牢记投影式代表的是分子的立体形态。

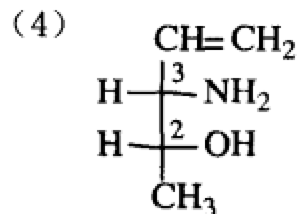


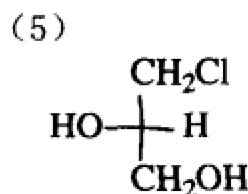

练习题 3.6 指出以下化合物中手性碳的构型：

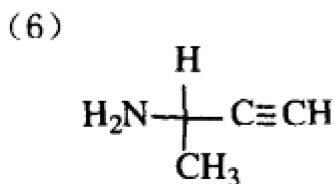
（1）


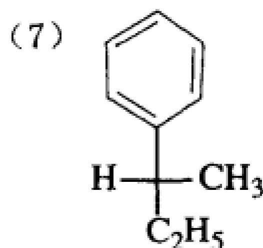
（2）


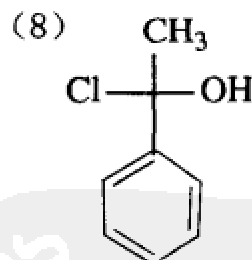
（3）


（4）


（5）


（6）


（7）


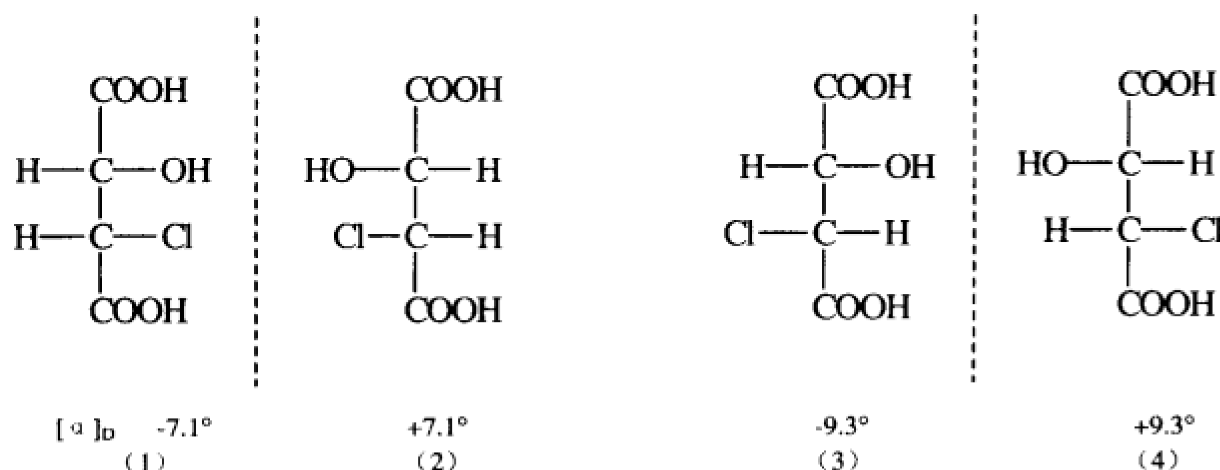
（8）


## 五、含两个手性碳原子的化合物

1．含两个不同手性碳原子的化合物

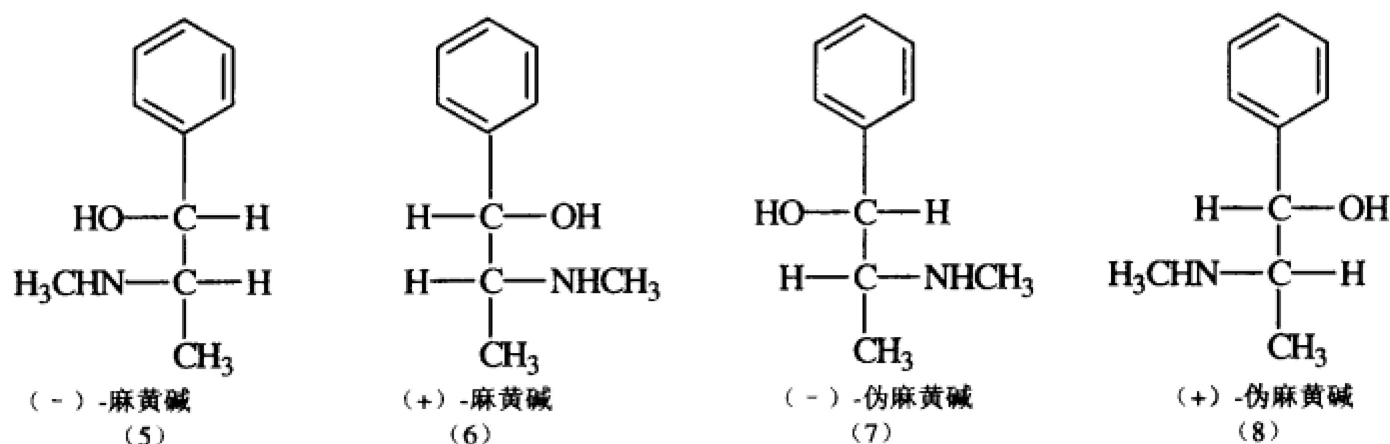
一般地说，分子中含手性碳原子的数目越多，对映异构体也越多。如分子中含有两个不相同的手性碳原子时，与它们相连的原子或基团，可有四种不同的空间排列，即存在四个对映异构体。例如氯代苹果酸（2-氯-3-羟基丁二酸）分子中有两个不相同的手性碳原子，一个手性碳

原子连接-H、-OH、-COOH、和-CHClCOOH 四个不同基团，而另一个手性碳原子则与-H、-Cl、-COOH、和-CHOHCOOH 四个基团相连，它们的四个旋光异构体的费歇尔投影式如下：




其中（1）和（2），（3）和（4），均存在实物和镜像关系，各构成一对对映体；（1）和（3）或（4），（2）和（3）或（4），均不是实物和镜像关系，称为非对映异构体（diastereomer）。

麻黄碱分子中也有两个不相同的手性碳原子，所以也有四个旋光异构体。它们的费歇尔投影式如下：




麻黄碱和伪麻黄碱各有一对对映体，即上式中的（5）和（6），（7）和（8），麻黄碱与伪麻黄碱之间则为非对映体。非对映体的旋光性不同，其它物理和化学性质也有差异（表 3-2）。

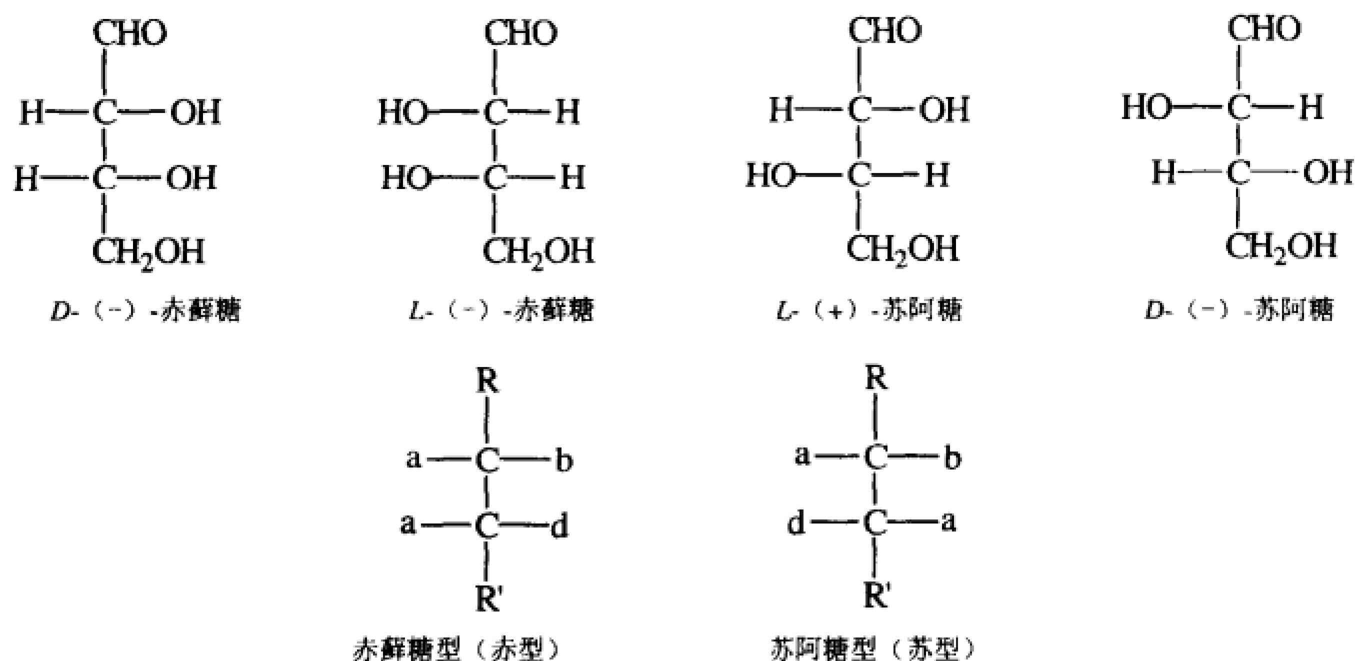
**表 3-2　麻黄碱及伪麻黄碱的物理性质**

| | 熔点（℃） | $[\alpha]_D^{20}$ | 溶解性 |
|---|---|---|---|
| (－)-麻黄碱 | 38 | -6.3°（乙醇）<br>盐酸盐 -34.9° | 溶于水、乙醇和乙醚 |
| (+)-麻黄碱 | 40 | +13.4°（4%水）<br>盐酸盐+34.4° | 同上 |
| (±)-麻黄碱 | 77 | — | 同上 |
| (－)-伪麻黄碱 | 118 | -52.5° | 难溶于水，溶于乙醇和乙醚 |
| (+)-伪麻黄碱 | 118 | +51.24° | 同上 |
| (±)-伪麻黄碱 | 118 | — | 难溶于水，易溶于乙醇、溶于乙醚 |

由上可知，含一个手性碳原子的化合物有两个旋光异构体；含两个不相同手性碳原子的化合物有四个旋光异构体。依此类推，含有不相同手性碳原子的旋光异构体数目应为 $2^n$ 个（$n$ 为

不相同手性碳原子的数目)；而对映体则有 $2^{n-1}$ 对。

含两个手性碳原子的旋光异构体可用 *R*、*S* 法分别表示手性碳原子的构型。当分子其中 RC*abC*adR'结构的化合物时通常将其与丁醛糖（三羟基丁醛）的四种异构体作比较来表示其构型。若 a、a 两个相同基团在费歇尔投影式中处于同侧而与赤鲜糖构型相似者，称为赤型或赤式（Erythro-）；a、a 处于异侧而与苏阿糖构型相似者，称为苏型或苏式（Threo-）。丁醛糖四种异构体的费歇尔投影式及名称如下：

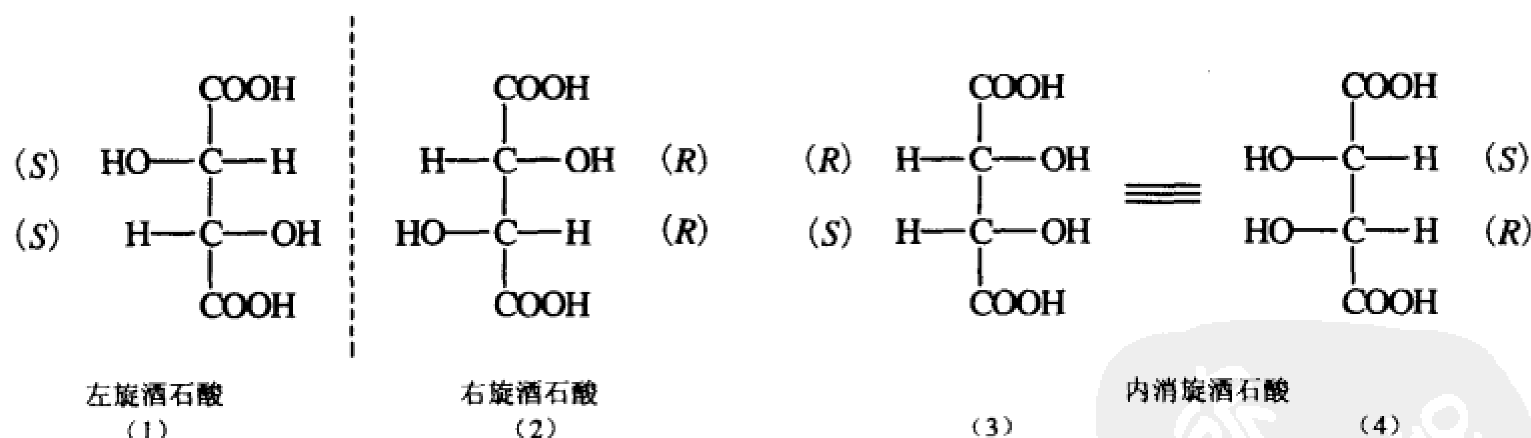


*D*-（-）-赤藓糖　*L*-（-）-赤藓糖　*L*-（+）-苏阿糖　*D*-（-）-苏阿糖

赤藓糖型（赤型）　苏阿糖型（苏型）

2．含两个相同手性碳原子的化合物

分子中含有两个相同手性碳原子（两个手性碳原子上连有同样的四个不同基团）的化合物，如酒石酸分子中两个手性碳原子上都连有—OH、—H、—COOH 和—CH（OH）COOH，则只有三个旋光异构体。

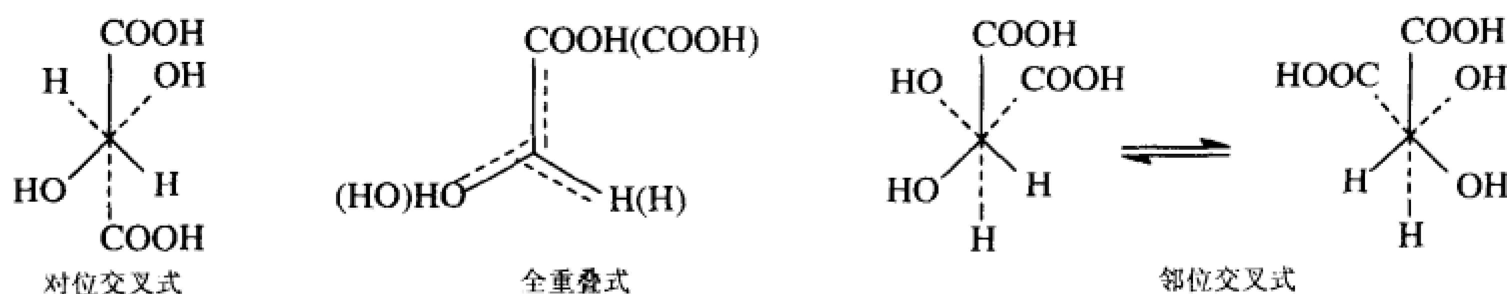


左旋酒石酸（1）　右旋酒石酸（2）　（3）　内消旋酒石酸　（4）

（1）和（2）互为对映体，（3）和（4）代表同一化合物。即（3）不离开纸面旋转 180° 就是（4）。（3）或（4）中的两个手性碳原子一为 *S* 构型，另一为 *R* 构型，它们所引起的旋光度相同而方向相反，恰好在分子内抵消，故不显旋光性，称为内消旋（meso-）体，用“i”或“meso”表示。内消旋体与左旋体或右旋体互为非对映体，故物理和化学性质都不相同（参见表 3-3）。

内消旋酒石酸不显旋光性的原因，还可由构象分析来说明。在内消旋酒石酸的三种典型构象中，对位交叉式有一个对称中心，全重叠式有一个对称面，都不具旋光性；邻位交叉式理论

上应具有手性，但其两种对映体之间可迅速互变而以等量存在，故也不显旋光性。因此，内消旋酒石酸实际上是各种具有对称因素的构象以及各种外消旋构象所组成的动态平衡体系，故没有旋光性，通常用具有对称面的构象表示。



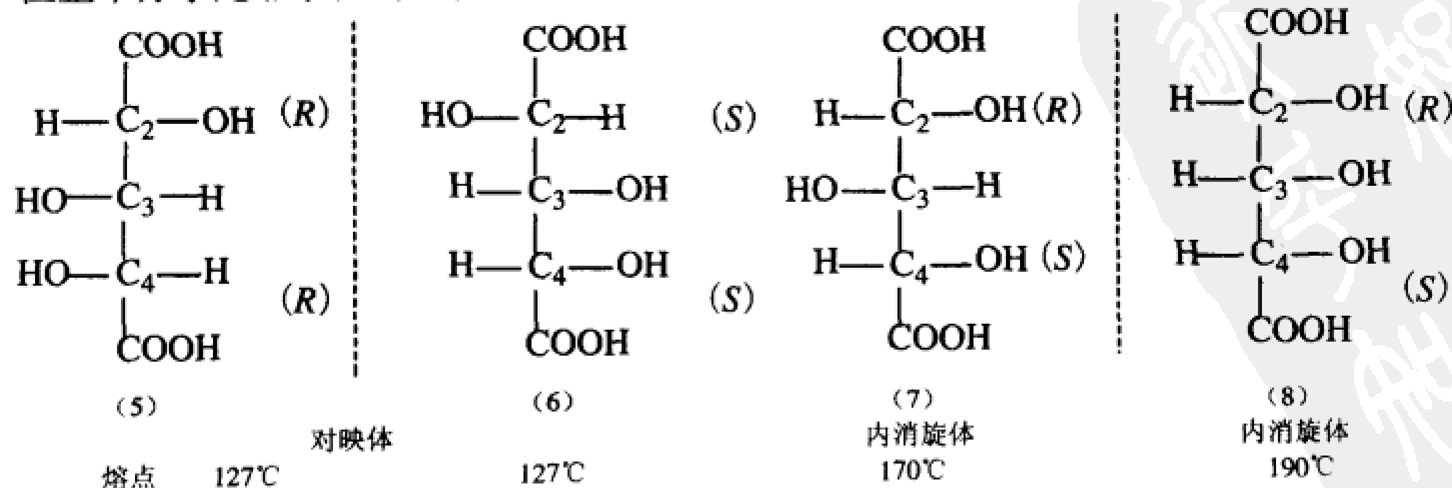

对位交叉式　　全重叠式　　邻位交叉式

内消旋体和外消旋体有什么差别呢？内消旋体（如内消旋酒石酸）为旋光异构体之一，由于分子内部旋光性互相抵消而不具旋光性，不能拆分得到对映体。外消旋体由等量的一对对映体（如左旋酒石酸和右旋酒石酸）所组成，也不具旋光性，但可以拆分为具有旋光性的左旋体和右旋体。两者都无旋光性，但本质不同。如酒石酸的外消旋体的熔点和溶解度与两种对映体的情况如下：

**表 3-3　酒石酸的物理性质**

| | 熔点（℃） | $[\alpha]_D^{25}$20%水 | 溶解度 g/100g$H_2O$ | $pK_{a1}$ | $pK_{a2}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| (-) -酒石酸 | 170 | -12° | 139 | 2.93 | 4.23 |
| (+) -酒石酸 | 170 | +12° | 139 | 2.93 | 4.23 |
| (±) -酒石酸 | 206 | — | 20.6 | 2.96 | 4.24 |
| i-酒石酸 | 140 | — | 125 | 3.11 | 4.80 |

对于含有三个手性碳的化合物，如手性碳都不同，则有四对对映异构体，如其中有两个是相同的，则只有四个构型异构体，其中一对对映体和两个内消旋体。如 2,3,4-三羟基戊二酸有四个构型异构体（5）（6）（7）和（8），在（5）和（6）中，$C_3$上连有两个构造和构型（2*R*,4*R*）或（2*S*,4*S*）完全相同的碳原子，因此 $C_3$ 是非手性的。但 $C_2$ 和 $C_4$ 两个手性碳原子不呈镜像关系，整个分子没有对称面和对称中心，所以它们都是手性分子，（5）和（6）互为对映异构体。而在（7）和（8）中，沿 $C_3$、OH 和 H 有一个对称面，$C_2$ 和 $C_4$ 又呈镜像关系，因此（7）和（8）都是内消旋体。对（7）和（8）的 $C_3$ 来说，它连有构造相同、构型不同的碳原子；$C_3$ 是手性碳，但整个分子是非手性的，所以称其为假手性碳原子。



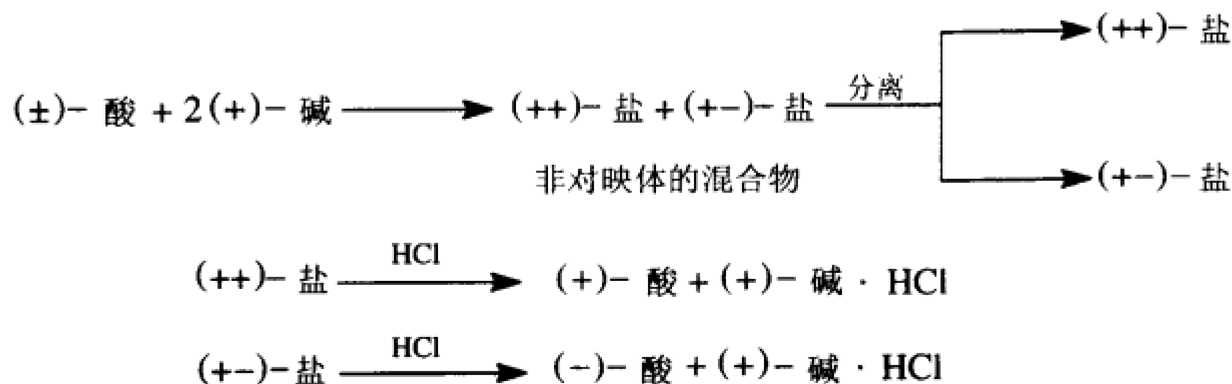

（5）　对映体　（6）　（7）内消旋体　（8）内消旋体

熔点　127℃　127℃　170℃　190℃

## 六、外消旋体的拆分

在由非手性分子合成手性分子时常得等量的对映体。但在很多情况下只需要其中某一种光学活性物质，所以常需设法将由合成得到的外消旋体中的两个对映体分离开。此过程称为外消旋体的拆分（或拆解）。任何混合物的分离都是基于这些成分的不同性质（主要是物理性质）。但是，外消旋体中的两个对映体除了旋光性不同外，其它物理性质都相同，所以它们的分离需用特殊的方法。

外消旋体拆分的方法很多，其主要原则是设法将一对对映体转成一对非对映体。由于后者具有不同的物理性质，便可采用常规分离手段分开。当非对映异构体分离后，再经一定方法处理使其转回成原来的对映体。目前，大多数拆分工作靠有光学活性的手性拆分试剂。这些试剂有的是人工合成的，但很多是自然界存在的天然产物，它们是经酶催化的生物合成获得的。这些拆分试剂都是光学纯度为 100%的物质。下面以最常见的外消旋酸（或碱）的拆分为例，说明拆分剂的作用及拆分的一般过程。例如，外消旋的有机酸可用碱性拆分剂（假设用 *d*-旋光的）与其反应。这样，先形成两种物理性质不同的非对映异构的 *dd*-盐或 *dl*-盐。这时，可用合适的溶媒经重结晶法进行分离。然后再用无机酸将有光学活性的有机酸分别从盐中置换出来。拆分过程表示如下：




以上过程需经多次重结晶才能完成全部拆分工作。选择的拆分剂及重结晶溶剂要合适。常用的碱性拆分剂有人工合成的，如$\alpha$-苯基乙胺，及来自植物体的生物碱如（–）-番木鳖碱、（–）-马钱子碱、（+）-辛可宁碱、（–）-吗啡碱、（–）-喹宁碱、（–）-麻黄碱等。外消旋有机碱的拆分原理是相同的，可用酸性拆分剂与其成盐。常用的酸性拆分剂有（+）-酒石酸、（–）-二乙酰酒石酸、（–）-二苯甲酰酒石酸、（+）-樟脑磺酸、（–）-苹果酸等。

酶作用下的生物拆分法以及手性吸附剂的色谱分离法，也已成为常用的拆分方法，这里作一简介：酶是由光学活性的氨基酸组成的手性大分子。它与外消旋体的化合物作用时，可选择性地作用于一种对映体而对另一对映体不作用。例如，外消旋酒石酸铵盐在酵母（一种酶）作用下发酵，天然的右旋酒石酸铵盐可逐渐被消耗（与酵母作用生成其它产物），发酵液中最后可分离出纯的左旋酒石酸铵盐。

色谱分离法的原理同酸、碱拆分法。用手性的物质如淀粉、蔗糖粉或某些人工合成的手性大分子作为柱层析的吸附剂。当外消旋的被拆分物质通过层析柱时，可与吸附剂产生非对映异构的两种物质，它们在层析柱中被吸附的程度不同，因此在用溶剂洗脱时，有的先被洗脱下来，从而达到分离目的。

# 七、取代环烷烃的立体异构

### （一）顺反异构和对映异构

在前一章已介绍了取代环烷烃的顺反异构，如 1,3-二甲基环丁烷和 1,2-环丙烷二甲酸的顺反异构体如下：

1,3-二甲基环丁烷




顺式（1）




反式（2）

1,2-环丙烷二甲酸




顺式（3）
非手性分子（内消旋体）
熔点　135℃




反式（4）
手性分子
175℃

上述化合物是否有对映异构体呢？判断的方法与链状化合物类似，一般根据它们是否有对称中心或对称面。化合物（1）有对称面，（2）有对称面外，还有对称中心，（3）有对称面，它们都是非手性分子，无对映异构体，无旋光性。而（4）没有对称中心和对称面，是手性分子，有对映异构体（5），有旋光性。




（4）
（1*R*,2*R*）-1,2-环丙烷二甲酸
熔点　175℃



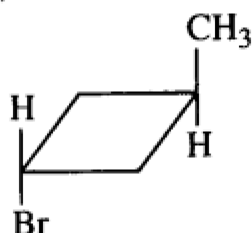

（5）
（1*S*,2*S*）-1,2-环丙烷二甲酸
175℃

（4）和（5）都是反-1,2-二甲基环丙烷二甲酸，要区别它们需用 *R*、*S* 命名这两个化合物中手性碳的构型，（4）称（1*R*,2*R*）-1,2-环丙烷二甲酸，（5）称（1*S*,2*S*）-1,2-环丙烷二甲酸。

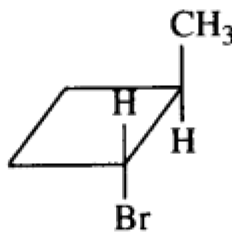
从上述讨论可见：取代环烷烃化合物的构型异构较复杂，有时只有顺反异构体，有时顺反异构和对映异构同时存在。

练习题 3.7　写出下列化合物构型异构体，如有对映异构体，试命名手性碳的构型。

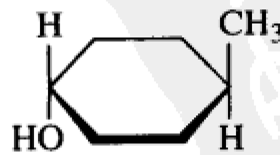
（1）




（2）




（3）



### （二）取代环己烷的构象分析

在前一章已介绍了环己烷的椅式、船式和扭船式构象，其中椅式构象是优势构象；椅式构象中有两种 C—H 键即横键（*e* 键）和竖键（*a* 键）以及椅式构象的翻环作用等。下面将介绍取代环己烷的构象。

1．单取代环己烷

甲基环己烷能以两种不同的椅式构象存在，一种甲基在竖键上（1），另一种在横键上（2）（图 3-12），（1）和（2）可以通过翻环互相转变，两者成平衡体系。根据结构研究表明（1）占 5%，（2）占 95%，这显示了甲基处于横键（2）的能量较低，为优势构象。从图 3-12 中 $C_1$-$C_2$ 键的纽曼投影式可见，（2）中横键甲基与环上的 3-位 $CH_2$ 成对位交叉式构象，而（1）中竖键甲基与 3-位 $CH_2$ 成邻位交叉式；且甲基上的氢与 3-位及 5-位上的竖键氢非常接近，存在范德华斥力，这种空间拥挤引起的斥力，常称为 1,3-效应（也称 1,3-双竖键效应，其中阿拉伯数字是指相互作用的二个竖键基团的相对位置），每一个 1,3-效应相当于存在一个邻位交叉引起的张力。

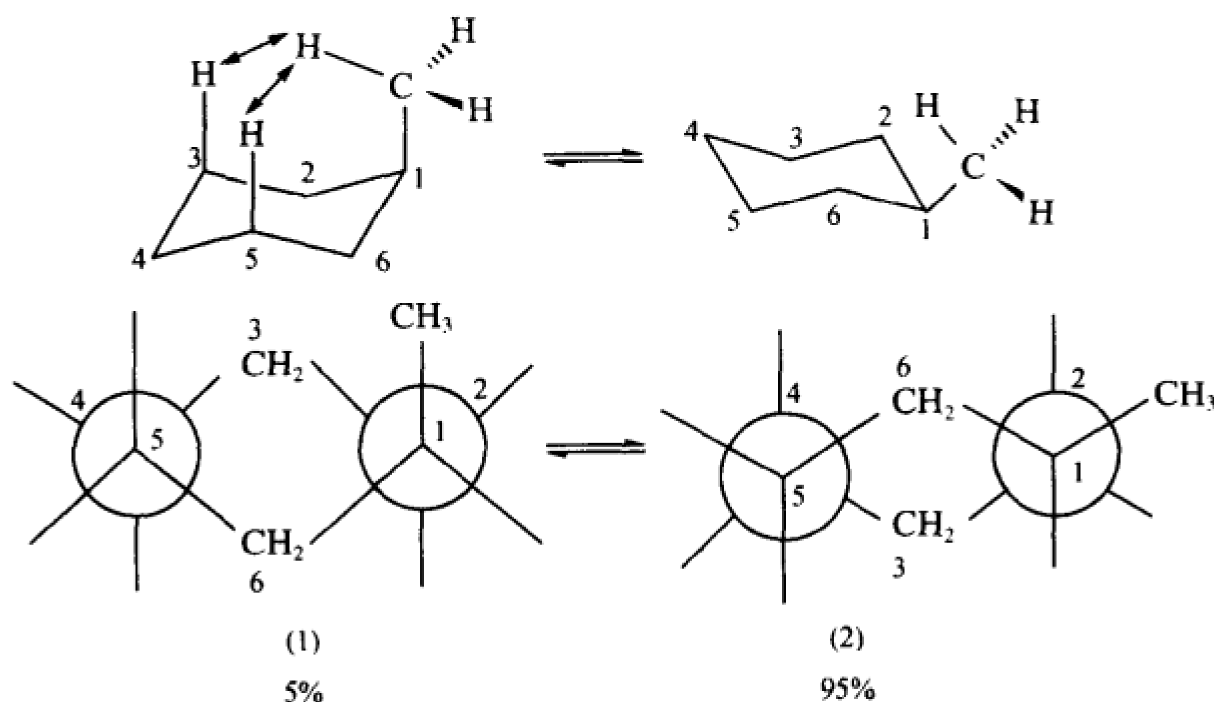
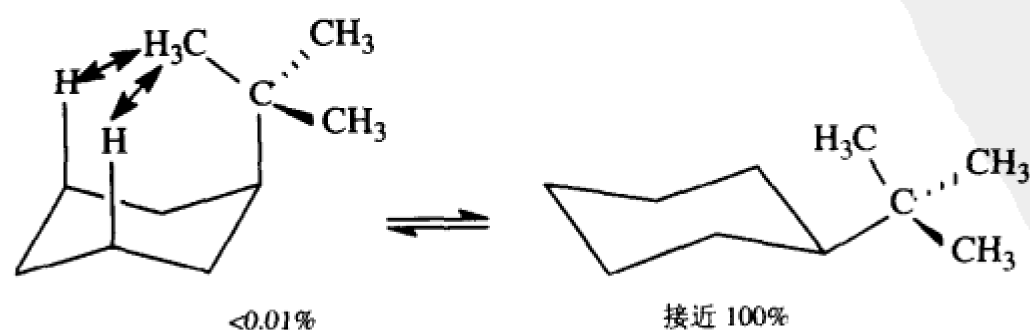



**图 3-12　甲基环己烷的构象**

由于这些因素的存在，使甲基是横键为优势构象。随着取代基的增大，占竖键的比例更少。如异丙基和叔丁基，占竖键分别为 4%和小于 0.01%，叔丁基尤其明显，因其体积很大，1,3-相互作用更显著。

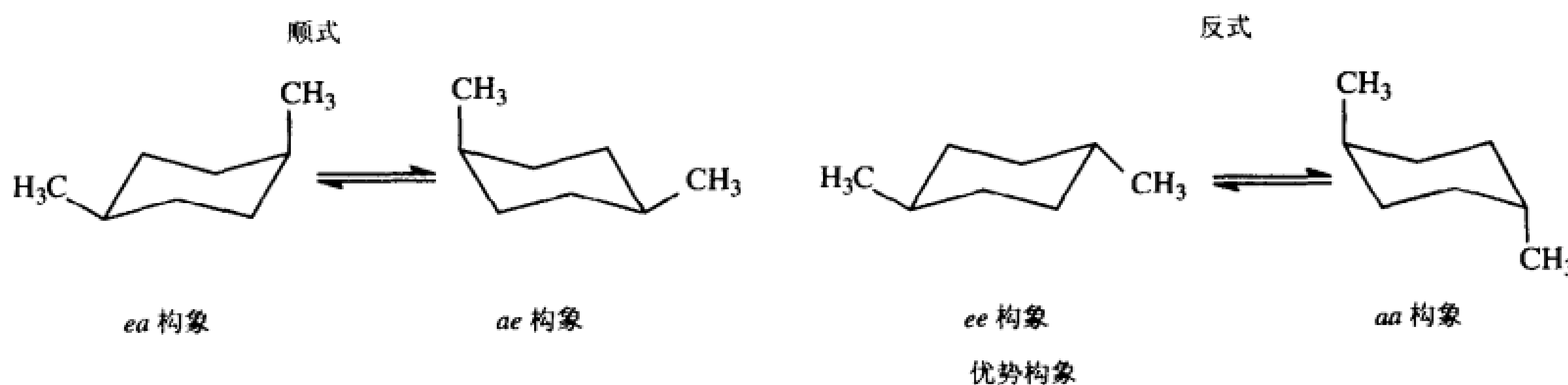


练习题 3.8 推测一氟代和-乙基环己烷环己烷两种构象的比例会发生什么变化（指取代茎处于 e 键和处于 a 键的比例）？

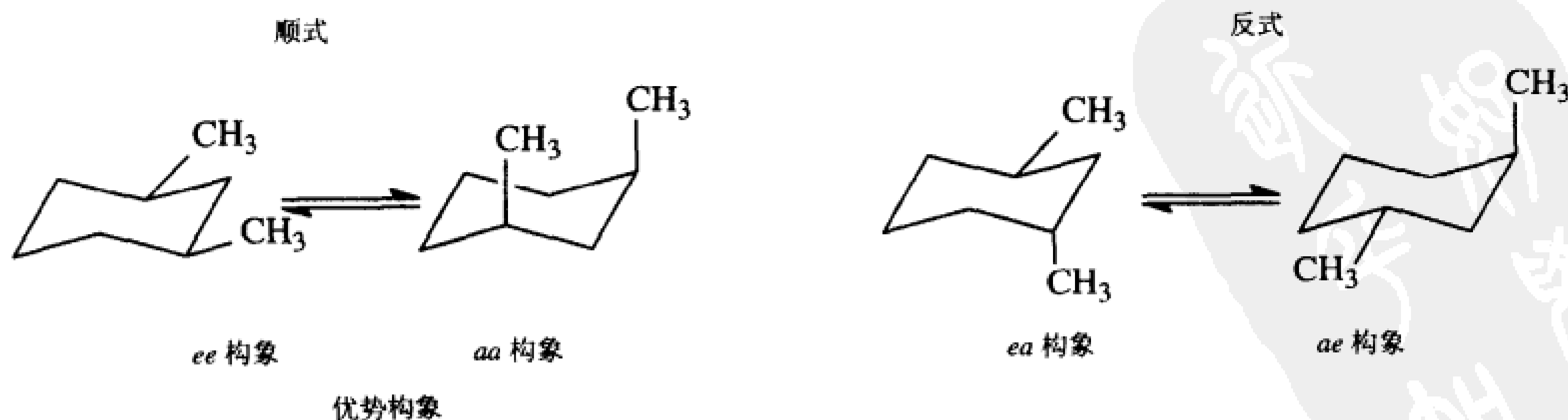
2. 二取代环己烷 测定 1,2、1,3 和 1,4-二甲基环己烷顺反异构体的燃烧热，它们的顺反异构体的燃烧热有差别，其数字如下：

| 化合物 | 燃烧热的差别（KJ/mol） | 较稳定的异构体 |
| --- | --- | --- |
| 1,2-二甲基环己烷 | 反式比顺式低 6 | 反式 |
| 1,3-二甲基环己烷 | 反式比顺式高 7 | 顺式 |
| 1,4-二甲基环己烷 | 反式比顺式低 6 | 反式 |

两种异构体稳定性差别与它们的构象有关，如顺和反 1,4-二甲基环己烷的两种椅式构象如下：



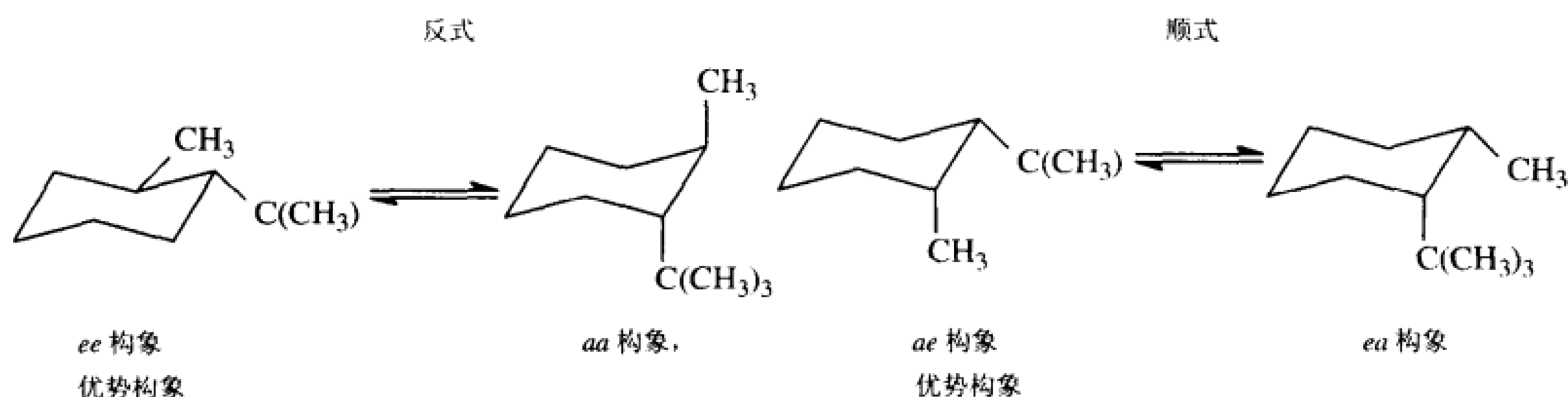

在顺式的两种构象中都是一个甲基占横键，另一个甲基占竖键，简称为 *ae* 构象，它们具有相同能量，在平衡体系中两者各占 50%。而在反式异构体中，一个是两个甲基都称横键（*ee* 构象），另一个是两个甲基都占竖键（*aa* 构象），很显然，*ee* 构象为优势构象。由于反式异构体有能量较低的 *ee* 构象，而顺式异构体只有 *ea* 构象，因此反式比顺式稳定，又如 1,3-二甲基环己烷，顺式和反式的构象如下：



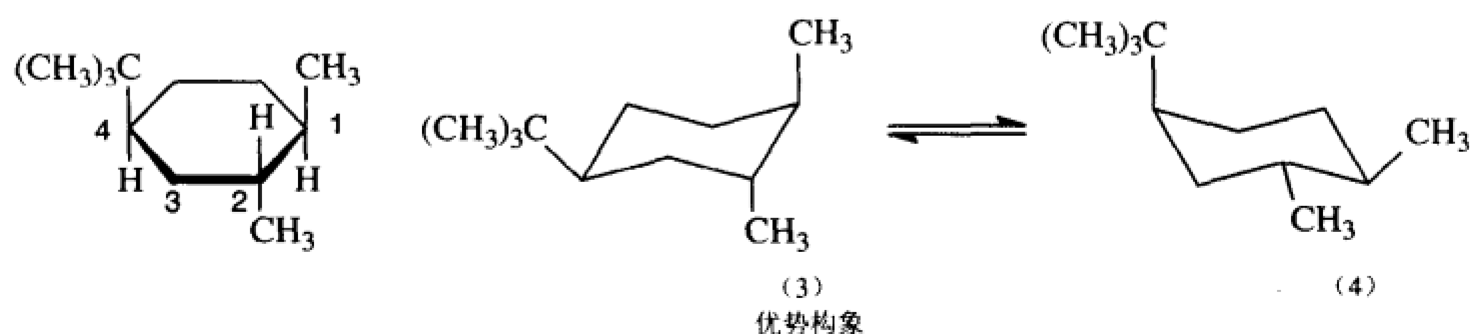

在顺式中有 *ee* 构象，而反式中只有 *ea* 构象，因此顺式比反式稳定。

练习题 3.9　试用上述方法分析在 1,2-二甲基环己烷的顺反异构体中为什么稳定性反式大于顺式？

1-甲基-2-叔丁基环己烷的顺反异构体中，反式异构体的优势构象是 *ee* 构象，而在顺式异构体中体积大的叔丁基处于横键的为优势构象。

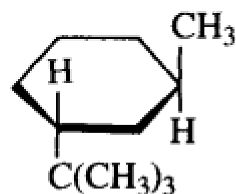



至此讨论了环己烷和取代环烷的优势构象，从取代基的体积大小考虑可总结出如下规律：①椅式构象为稳定构象。②取代环己烷中取代基占横键多的为优势构象。③含不同取代基时，体积较大的处于横键为优势构象。④体积大的基团如叔丁基，则它处于横键的构象为优势构象，叔丁基被称为控制构象的基团，如（1*R*,2*R*,4*S*）-1,2-二甲基-4-叔丁基环己烷（3）为优势构象。

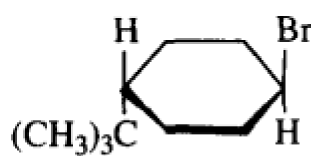



练习题 3.10　写出下列化合物的两种构象，并指出哪一个是优势构象。

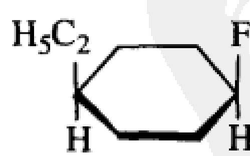
（1）



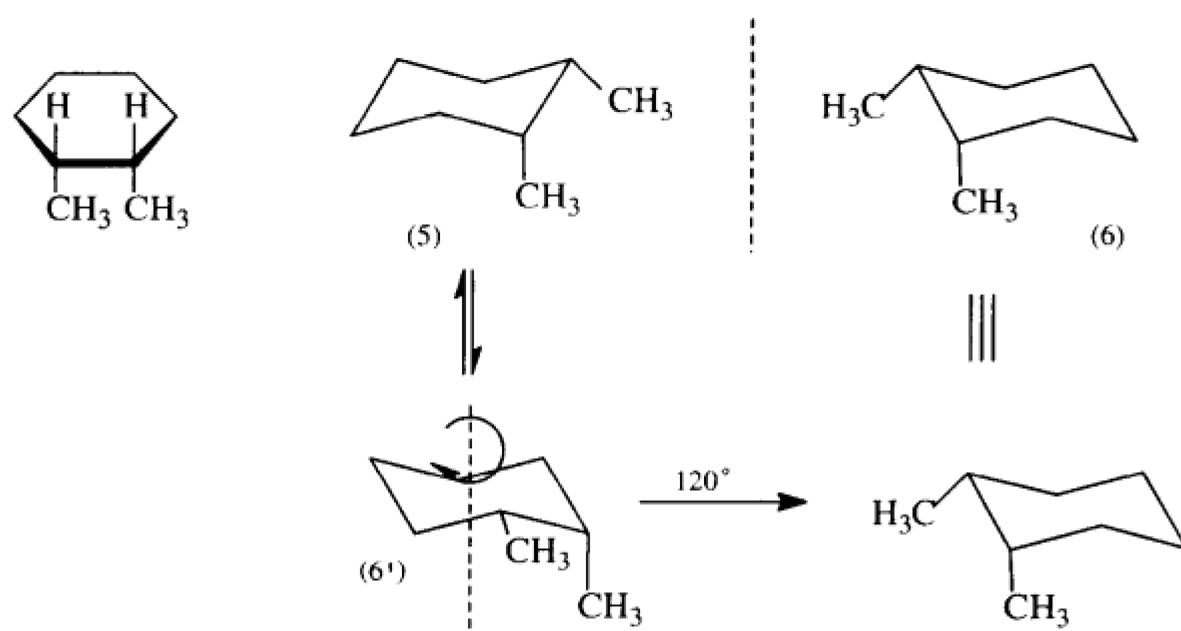

（2）




（3）

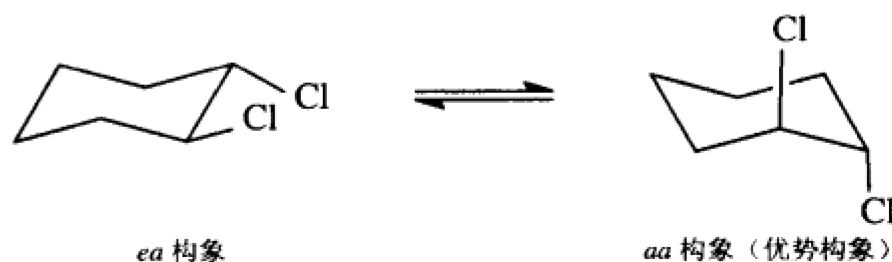



环己烷一般处于椅式构象，有些取代环己烷的椅式构象可能引起分子的手性，例如顺-1,2-二甲基环己烷，从平面结构看有对称面，是非手性的，但它的椅式构象是手性的，有对映异构体（5）和（6）。




但（5）和（6）都是 *ae* 构象，能量相同，在平衡体系中量相等，可抵消对平面偏振光的影响，因此无旋光性，这与从平面结构分析的结果是一致的。另外（5）和（6）间在室温下可通过翻环互变，不能分离。（5）翻环变成（6'），（6'）与（6）是相同的即将（6'）环上的对称轴旋转 120°即得（6）。

以上对于优势构象的讨论，只是从取代基的空间效应进行分析，这对于烷基这类非极性基团来说是正确的。但除体积的影响外，有时非键合原子间的其它作用力，如氢键和偶极-偶极间的电效应也会影响分子的优势构象。如反式 1,2-二氯环己烷，由于二个碳氯键的排斥作用，使二个氯处于反式双竖键的构象成为优势构象。




*ea* 构象　　　　*aa* 构象（优势构象）

**（三）二环环烷烃的构象**

一些二环结构的桥头位置的立体化学是固定的。如，二环[2.2.1]庚烷（降冰片烷），它的次甲基只能以顺式的方式连接于环己烷船式构象的 1,4 位，反式方向的连接能量太高，不可能存在。



二环[2.2.1]庚烷

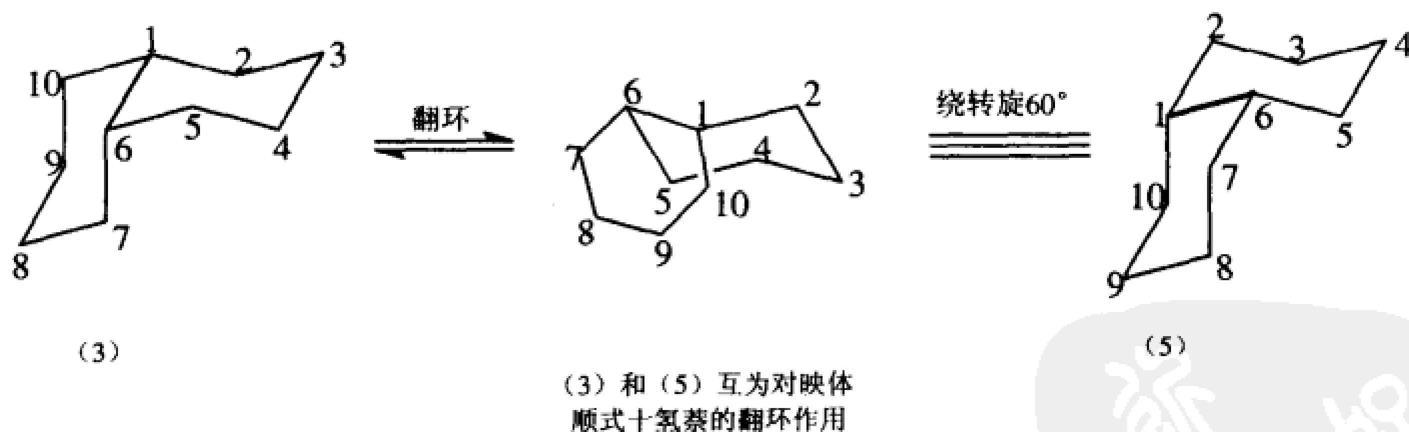
对于一些较大的环系则无上述限制，如二环[4.4.0]癸烷（十氢萘）的二个环可以顺式（1）或反式（2）两种方式相连接。用结构式（1）和（2）表示，（1）称顺式十氢萘，（2）称反式十氢萘。桥头上的氢可省去，可用圆点表示氢伸向环的上方，无圆点的表示氢伸向环的下方。

| | 顺式 | 反式 |
|---|---|---|
| 平面结构式 | H H 或 H H<br>或<br>（1） | H H<br>（2） |
| 构象式 | H e a H e a<br>（3） | H e e e e H<br>（4） |
| 沸点 | 187.3℃ | 195.7℃ |

当两个环己烷相骈时，因为环己烷的椅式构象较稳定，相互连接的环都采取椅式构象，（1）和（2）的构象分别为（3）和（4）。

因顺式十氢萘的二个六元环相互以 *ae* 键骈合，而反式十氢萘的二个六元环相互以 *ee* 键骈合，因此燃烧热顺式十氢萘比反式十氢萘大（分别为 5286kJ/mol 和 5277kJ/mol），即反式十氢萘比顺式十氢萘稳定。

顺式十氢萘是手性分子，但无旋光性，原因在于两个椅式环同时翻环后，所得的构象是原来的对映体，加以两者能量相等，在平衡混合物中各占 50%，形成一个外消旋混合物。




（3）和（5）互为对映体
顺式十氢萘的翻环作用

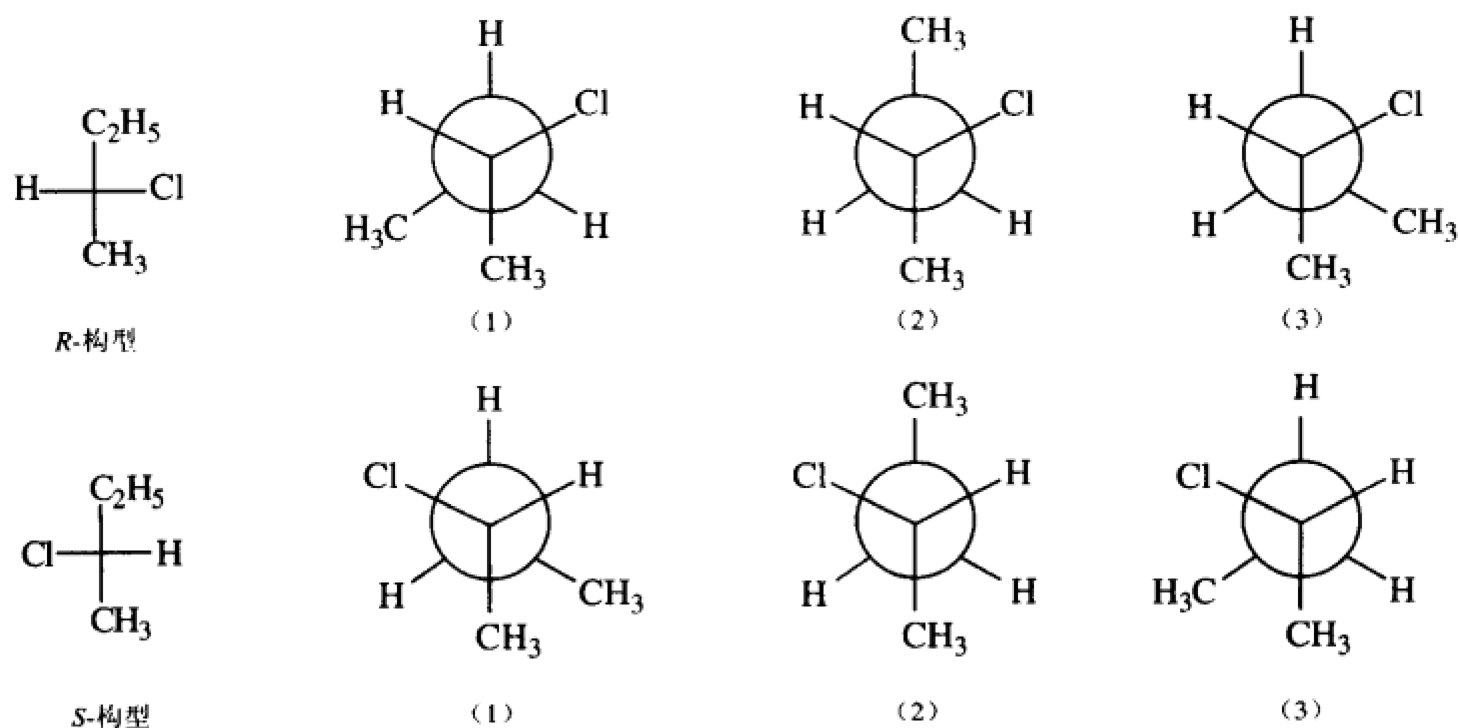
反式十氢萘有对称中心，是非手性分子。它不能翻环，因为翻环后，意味着二个椅式环己烷相互要以反式 *aa* 键骈合，在空间上是不可能的。因此，反式十氢萘是刚性结构，没有构象异构体。

## 八、构象异构和构型异构

烷烃中已介绍了构象异构的概念。构象异构体的特点是在室温下往往能通过单键旋转而互换。因此，构象异构体在很多情况下，在室温时不易分开。

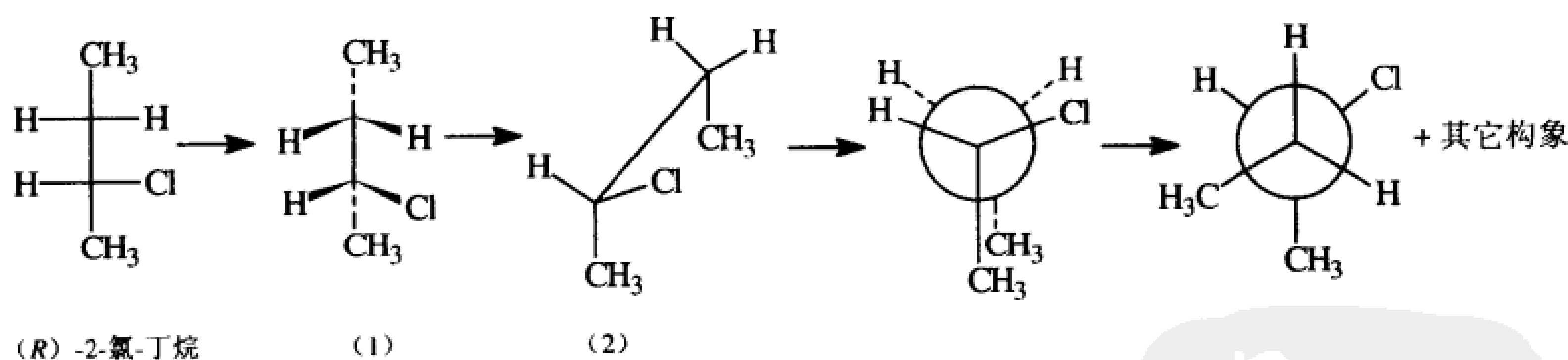
对映异构体与构象异构体的最大区别是：在室温下，它们不能通过单键旋转而互换，除非提供能量（约 209.34kJ/mol 或更多）使共价键断裂，才能由一个对映体转成另一个对映体。因此在室温下，它们能以独立的异构体分别存在。

各个对映体可有其各自的构象异构体，如 2-氯丁烷的两个对映异构体的构象异构体分别如下：



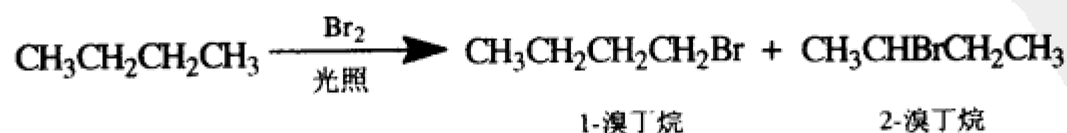

费歇尔投影式与纽曼投影式间的互换可按下列步骤进行（以 *R*-2-氯丁烷为例）：

先将费歇尔投影式改写成木楔式结构（1），将木楔式结构横放可成结构式（2）。此式称为锯架式，再按纽曼式投影法得出全重叠的构象。当旋转 $C_2$-$C_3$ 之间的单键，即可得出全交叉式的各种构象。

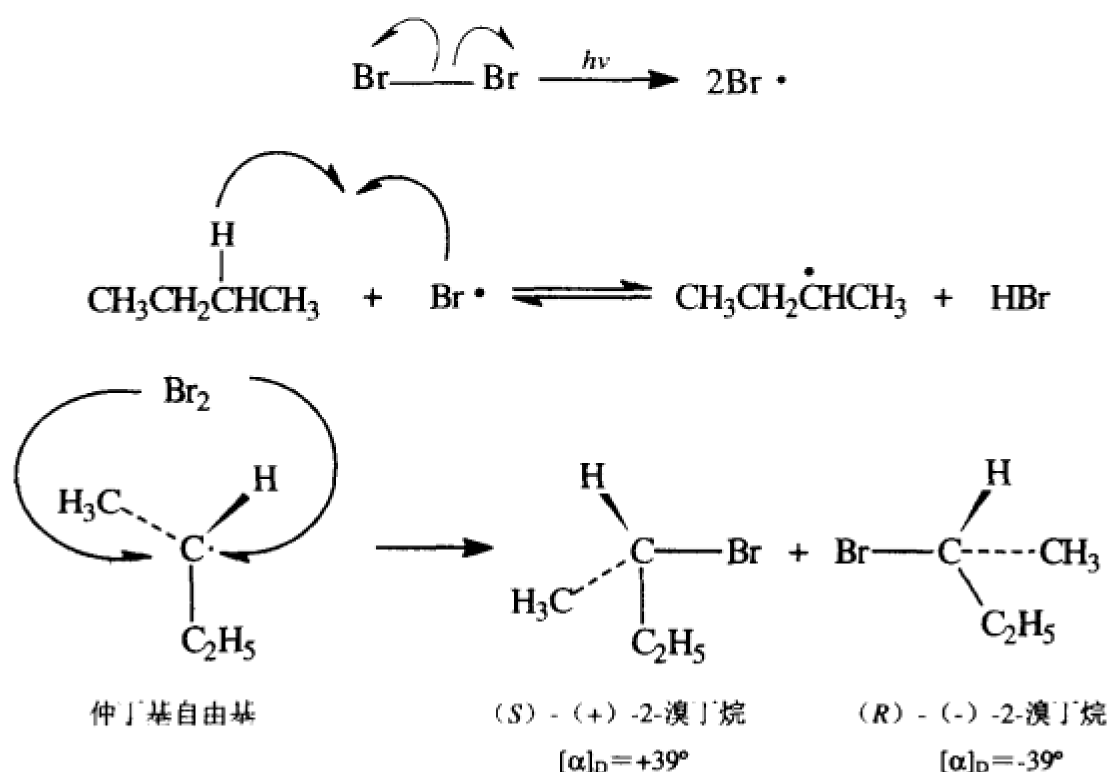



## 九、烷烃卤代反应的立体化学

前面已讨论了分子立体异构的有关知识，下面将讨论这些知识在研究反应机理中的应用，现以烷烃卤代反应的立体化学为例，正丁烷溴代得 1-溴丁烷和 2-溴丁烷（一元取代物）。

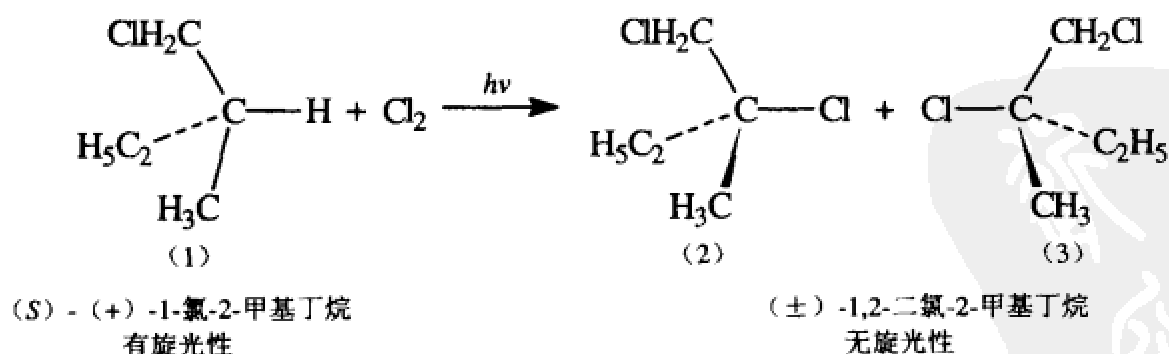


2-溴丁烷有一个手性碳原子，有一对对映体，通过上面反应所得的 2-溴丁烷无旋光性，显然所得的 2-溴丁烷是外消旋体。从产物的立体结构可推知在反应中溴原子（Br·）夺取反应物 $C_2$ 上的氢所生成自由基活性中间体具平面结构，在下一步反应时，溴分子（$Br_2$）可从该平面的两侧进攻，其机会相等，产生等量的（+）体和（-）体，其结果是产物无旋光性。经研究证明（+）体是 *S*-型，（-）体是 *R*-型。

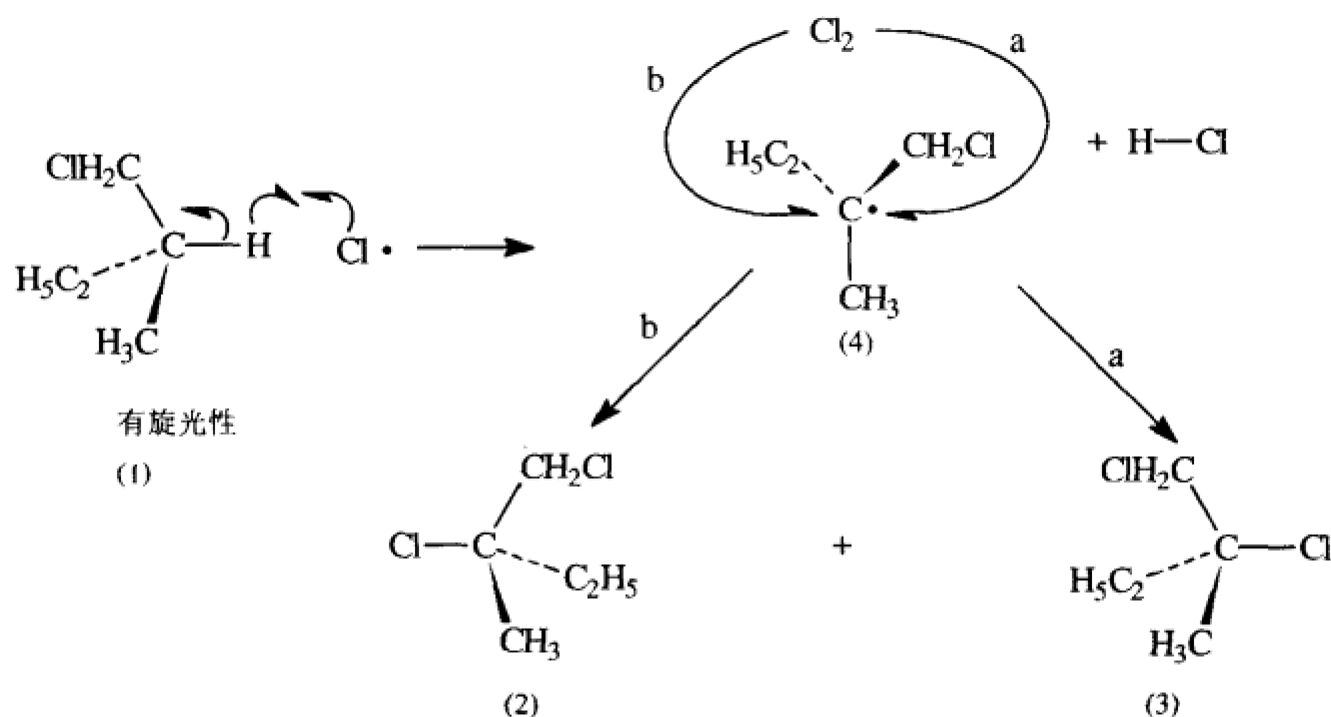



在这个反应中正丁烷 $C_2$ 在溴代后变成了手性碳原子，$C_2$ 称前手性（或潜手性）碳原子（prochiral carbon，可用 Pro-C 表示）。正丁烷是非手性分子，经 $C_2$ 溴化变成手性分子，但得到的是外消旋体。在有机反应中非手性分子在非手性条件下反应，所得产物总是无旋光性，这是一般规律。

从上述讨论可看出：反应的立体化学结果是研究反应机理很好的手段之一，支持烷烃卤代经自由基活性中间体的另一个实例是下面这个反应。

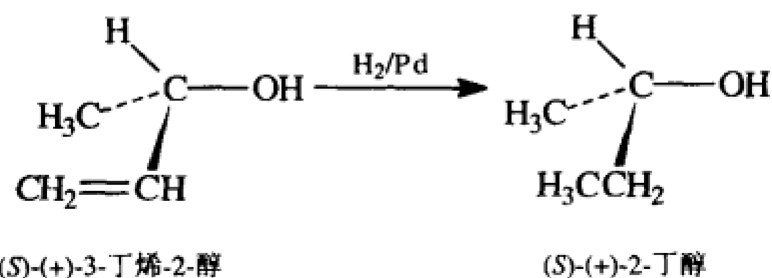



有旋光性的反应物（1）进行氯代反应所得的 1,2-二氯-2-甲基丁烷无旋光性，这表明反应中生成了等量的（2）和（3），即外消旋体，在反应中发生了外消旋化（racemization，详见第九章），这一事实同样可以从卤代反应的机理给以解释，其反应式如下：



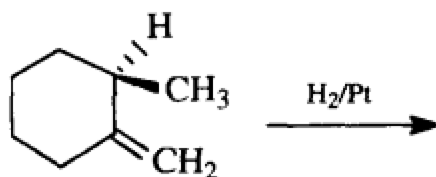

生成外消旋体

在这个反应中，氯代发生在手性碳上，手性碳上的键发生了断裂。由于所经活性中间体（自由基）具平面结构，$Cl_2$ 可从该平面的两侧进攻，机会相等，因此发生外消旋化，对于手性碳上有键发生断裂的反应，其构型的变化是复杂的（有外消旋化，构型转化或构型保持），主要取决于反应机理，以后将逐步讨论这些问题。反之，如在反应中手性碳上的键未断裂，可认为该手性碳的构型不变。如：




在这个反应中手性碳上的键未发生断裂，可认为反应物和产物构型是一样的。

练习题 3.11　命名下面这个化合物中手性碳的构型，并指出在这个反应中手性碳的构型是否变化，写出产物的结构式。




（吴秋业）

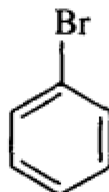
# 第四章

# 4 卤代烷

卤代烷（alkylhalide）是烷烃分子中一个或多个氢被卤素取代的化合物。卤代烷中的卤素与 $sp^3$ 杂化碳原子相连。一卤代烷烃常用通式 RX 表示，R 为烷基，X 为氟、氯、溴、碘。卤素连接于 $sp^2$ 杂化碳上时（即烯基卤化物和芳基卤化物，如乙烯氯和溴苯），其化学性质与连接于 $sp^3$ 杂化碳上的卤化物有较大的区别。卤素连接于 *sp* 杂化碳的化合物很少见并且不稳定。

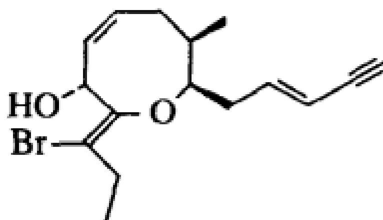



乙烯氯

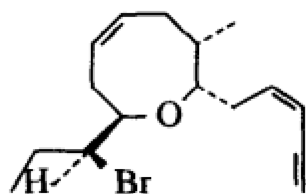



溴苯

含有卤素的有机物在自然界很少存在，大多数且日常所碰到的卤代烷是人工合成的。天然有机卤化物主要存在于一些海洋生物，如海藻、海绵及软体动物中。由这些物种产生的有机卤化物，常有特殊的结构，有些具有抗菌、抗真菌及抗肿瘤活性。如红藻（red alga）和海兔（sea hare）可产生下列两种结构相近的、用来作为化学防卫的有机卤化物：




红藻产生




海兔产生

对于海洋生物的研究，是当今活跃的新研究领域之一，人们期望从中能寻找到有治疗疾病价值的新化合物或新药研究的先导化合物。

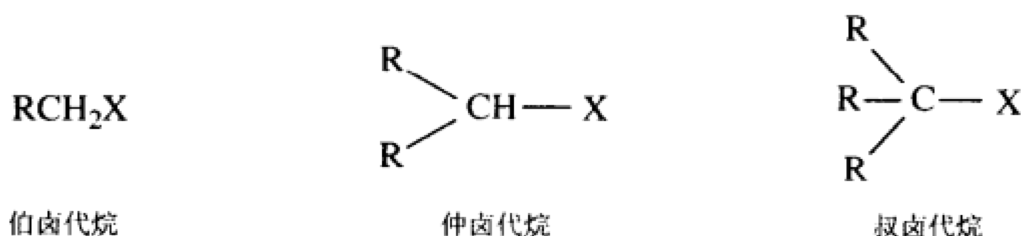
许多卤代烷是有毒性的化合物，例如氯仿和四氯化碳，虽然在实验室仍然作为溶剂使用，但它们已被环境保护组织列入可能致癌物质的名单，一般不在普通的商品中使用。

## 一、分类和命名

### （一）分类

根据所含卤素种类，卤代烷可分为氟代烷、氯代烷、溴代烷及碘代烷，其中在化学合成中

最常用的是氯代烷和溴代烷；根据所含卤素的多少，可分为一元、二元和多元卤代烷；根据卤素所连接饱和碳原子的类型，又可分为伯（1°）、仲（2°）及叔（3°）卤代烷：

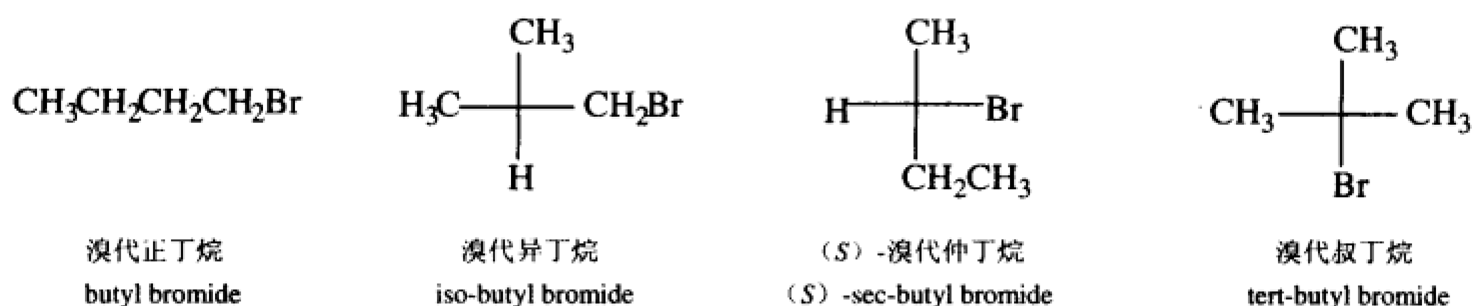


伯卤代烷　　仲卤代烷　　叔卤代烷

伯、仲、叔卤代烷的化学反应活性有一定的差别。

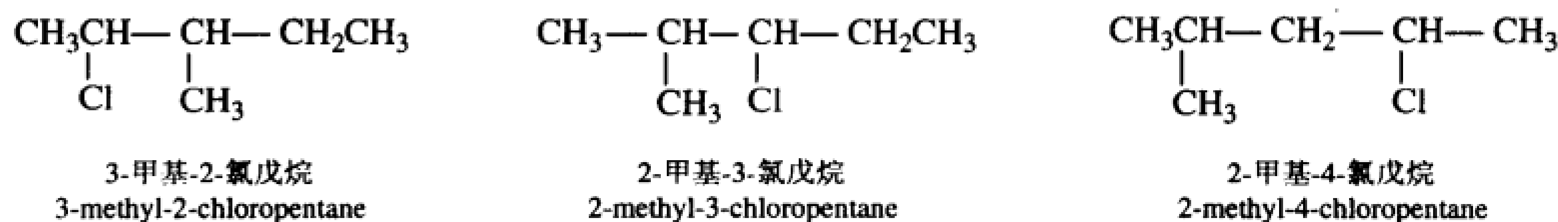
**（二）命名**

卤代烷的命名有普通命名和系统命名两种方法。一些分子中的烷基部分有简单的非系统名称的卤代烷可采用普通命名，即在相应烷基名前加卤素名称，有手性碳的还要标记其构型。如：

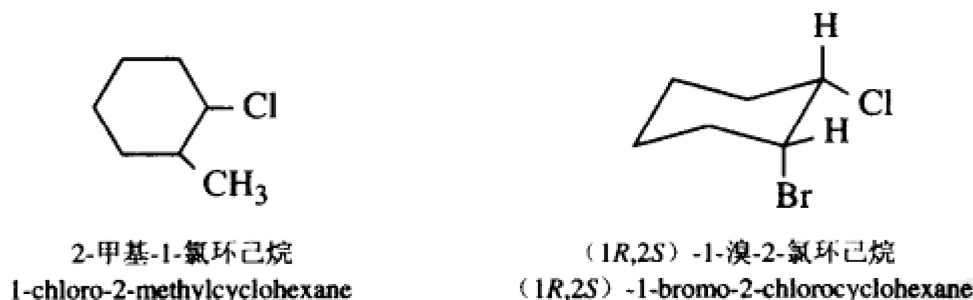


溴代正丁烷 butyl bromide　　溴代异丁烷 iso-butyl bromide　　（*S*）-溴代仲丁烷（*S*）-sec-butyl bromide　　溴代叔丁烷 tert-butyl bromide

卤代烷的最一般的命名方法还是采用系统命名法，把卤素作为取代基。其他的命名原则，与烷烃的命名基本相同。当烷基和卤素相同编号时，优先考虑烷基。例如：



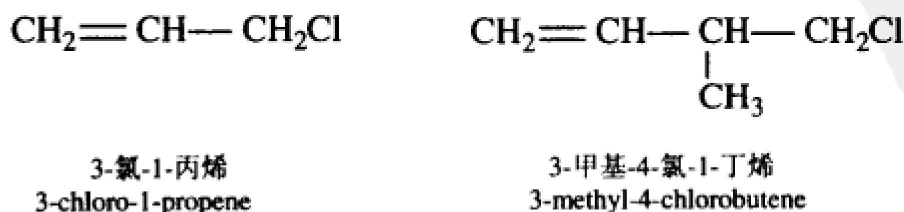
3-甲基-2-氯戊烷 3-methyl-2-chloropentane　　2-甲基-3-氯戊烷 2-methyl-3-chloropentane　　2-甲基-4-氯戊烷 2-methyl-4-chloropentane



2-甲基-1-氯环己烷 1-chloro-2-methylcyclohexane　　（1*R*,2*S*）-1-溴-2-氯环己烷（1*R*,2*S*）-1-bromo-2-chlorocyclohexane

在上述2-甲基-4-氯戊烷的命名中，因在次序规则中氯高于甲基，所以按照中国化学会1980年有机化合物命名原则，应给顺序较低的甲基以较小编号。

当双键和卤素并存时，优先考虑给双键以尽可能小的编号。例如：



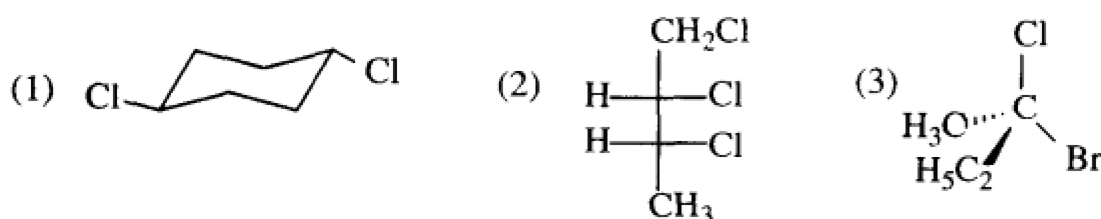
3-氯-1-丙烯 3-chloro-1-propene　　3-甲基-4-氯-1-丁烯 3-methyl-4-chlorobutene

有些卤代烷有常用的俗名，如氯仿、碘仿、氟利昂等。



$CHCl_3$　氯仿 chloroform　　$CHI_3$　碘仿 iodoform

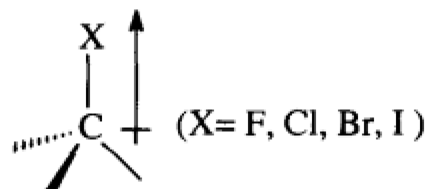
练习题 4.1　用 IUPAC 法命名下列化合物。




## 二、结　构

卤代烷中 C—X 键的碳原子为 $sp^3$ 杂化，碳与卤素以 σ 键相连，价键间的夹角都接近 109.5°。

卤素的电负性（electronegativity）比碳大，使碳卤键成为极性共价键，成键电子对偏向卤素，碳原子为正电中心，卤原子为负电中心。偶极方向由碳指向卤素。

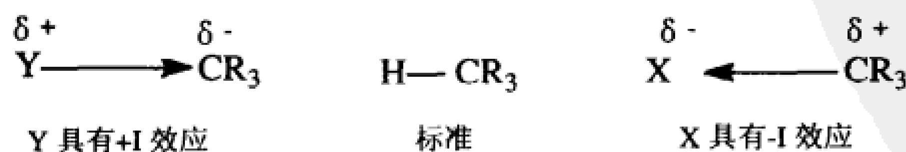



卤代烷中 C—X 键的键长是 C—I 键最长，C—F 键最短。四种 C—X 键的偶极矩和键长见表 4-1。

**表 4-1　C—X 键的键长和偶极矩**

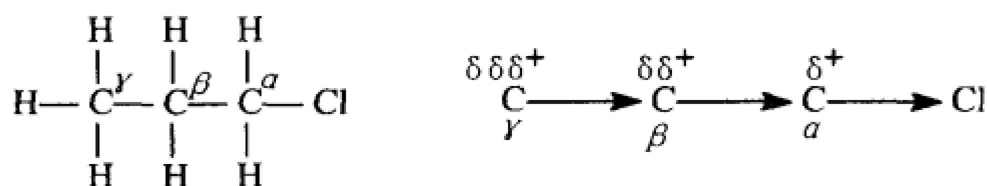
| C—X 键 | 偶极矩/C.m | 键长/pm |
|---|---|---|
| C—F | | 142 |
| C—Cl | $6.838\times10^{-30}$ | 178 |
| C—Br | $6.772\times10^{-30}$ | 190 |
| C—I | $6.371\times10^{-30}$ | 212 |

像上述碳卤键那样由于成键原子间电负性不同，使成键电子对偏向一方而发生极化的现象，称为诱导效应（Inducitive effect），用“I”表示。某原子或原子团的 I 效应是以氢原子为基准，比氢原子“吸”电子的，称其具-I 效应；比氢原子“给”电子的，则为+I 效应。并以符号“→”表示电子云移动的方向：




卤素是有-I 效应的元素。四种卤原子的-I 效应大小与它们的电负性大小顺序一致。氟>氯>溴>碘。诱导效应可沿着共价键在碳链上传递，影响到链上的其它原子。但这种影响随着距离的增加而迅速减弱，一般通过三根单键以后，已基本消失。如在 1-氯丙烷中的 β-和 γ-碳

原子都受氯原子的-I 效应影响而带有部分正电荷，但 $\beta$-碳的正电荷少于 $\alpha$-碳，$\gamma$-碳的正电荷更少。




## 三、物理性质

常温常压下，四个碳以下的氟代烷、两个碳以下的氯代烷和溴甲烷为气体。一般卤代烷为液体。随着分子量的增加，熔点升高，$C_{15}$ 以上的卤代烷为固体。

此外，卤代烷的沸点与烷烃类似，有随碳链增长而提高，以及在同分异构体中随碳链分支增加而沸点降低的规律变化。

除氟外，卤素的质量比有机化合物中常见的其它原子的质量大，因而使卤代烷的密度较高。除氟代烷和少数一氯代烷外，其它卤代烷都比水重（表 4-2）。

**表 4-2 一些卤代烷的沸点和相对密度**

| 化合物 | 沸点/℃ | 密度/（$10^3 kg/m^3$） | 化合物 | 沸点/℃ | 密度/（$10^3 kg/m^3$） |
|---|---|---|---|---|---|
| $CH_3F$ | -78 | — | $CH_3CH_2F$ | -38 | — |
| $CH_3Cl$ | -24 | — | $CH_3CH_2Cl$ | 12 | — |
| $CH_3Br$ | 4 | — | $CH_3CH_2Br$ | 38 | 1.42 |
| $CH_3I$ | 42 | 2.28 | $CH_3CH_2I$ | 72 | 1.94 |
| $CH_2Cl_2$ | 40 | 1.34 | $CH_3CH_2CH_2F$ | 3 | — |
| $CHCl_3$ | 61 | 1.50 | $CH_3CH_2CH_2Cl$ | 47 | — |
| $CCl_4$ | 77 | 1.60 | $CH_3CH_2CH_2Br$ | 71 | 1.35 |
| | | | $CH_3CH_2CH_2I$ | 102 | 1.75 |

尽管卤代烷中多数分子有极性，但它们都不溶于水（因为不能与水形成氢键），而易溶于醇、醚、烃等有机溶剂。从水层中提取分离有机化合物时，二氯甲烷、氯仿是常用的溶剂。

在红外光谱（IR）中，碳卤键的伸缩振动吸收峰分别位于：

C-F　1000~1400$cm^{-1}$（极强）　　C-Br　500~700$cm^{-1}$（强）

C-Cl　600~850$cm^{-1}$（强）　　C-I　500~700$cm^{-1}$（强）

图 4-1 为 1,2-二氯乙烷的红外吸收光谱图，由于 C-X 键的吸收峰都在指纹区，因此要用红外光谱确定有机化合物中是否存在 C-X 键是十分困难的。

在氢核磁共振谱（$^1$H-NMR）中，由于卤素是电负性强的吸电子基，与其直接相连的碳上的氢的化学位移，受卤素吸电子诱导效应去屏蔽作用的影响，比相应烷烃碳上的氢，移向低场。这种去屏蔽效应的大小与卤素的电负性顺序一致：F>Cl>Br>I。例如：

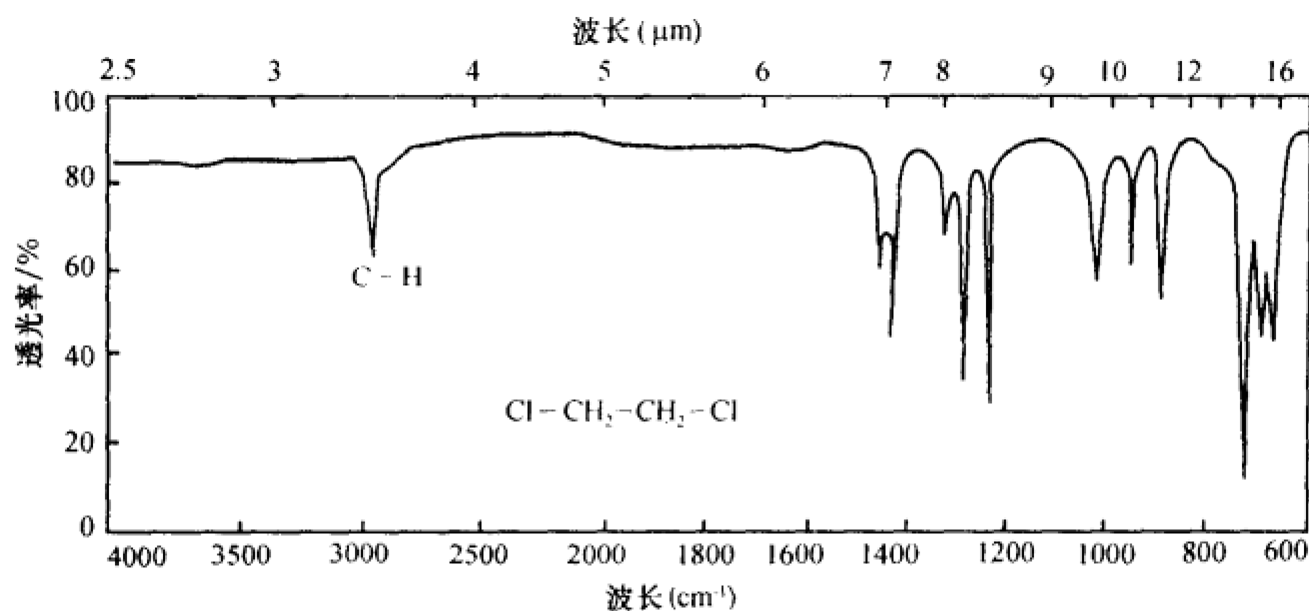



**图 4-1　1,2-二氯乙烷的红外光谱图**



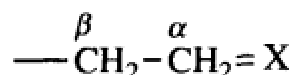

$^1$H-NMR 化学位移（δ）　4.3　3.2　2.2　2.2　0.23

诱导效应是具有加和性的，随着碳上取代的卤素增多，去屏蔽效应也越大：




$^1$H-NMR 化学位移（δ）　7.3　5.3　3.1

同时诱导效应可沿着单键传递影响到邻近的$\beta$碳原子上的氢。前已述及，诱导效应随着传递距离的增加，影响逐渐减少，因此，与卤素相隔三个碳原子以上的氢，其化学位移一般无明显影响。




$^1$H-NMR 化学位移（δ）　$C_\beta$—H：1.24—1.55　$C_\alpha$—H：2.16—4.4

图 4-2 是 1,2-二溴-2-甲基丙烷的 $^1$H-NMR 谱：

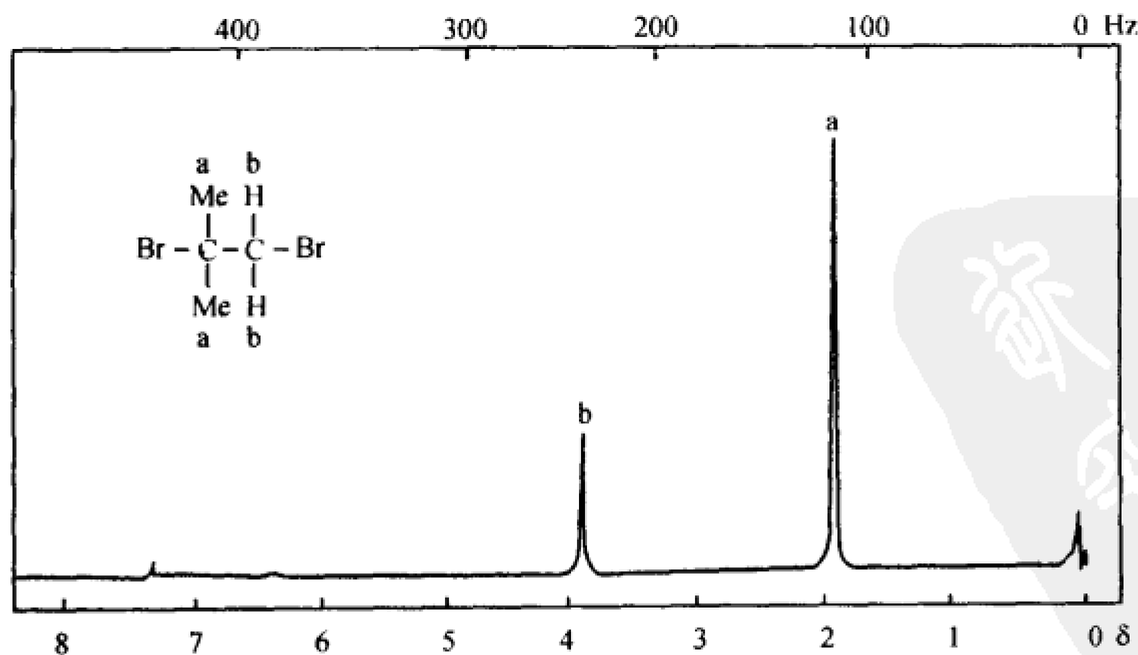


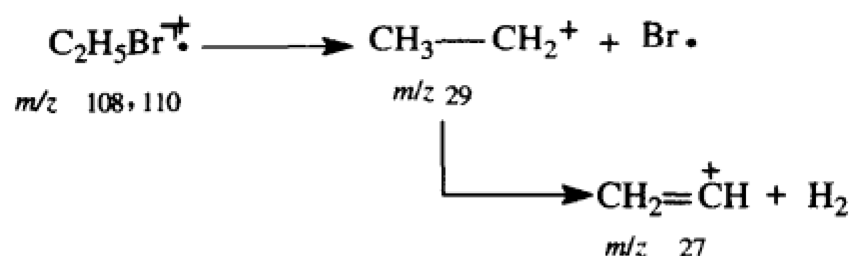

**图 4-2　1,2-二溴-2-甲基丙烷的 $^1$H-NMR 谱图**

卤代烷的质谱也表现出其特点，由于各种卤素的同位素的丰度是不同的，以此可识别分子中所含的是哪一种卤素。四种卤素常见同位素的天然丰度见表4-3。

表4-3 卤素常见同位素的丰度

| 卤 素 | 同位素丰度（%） | |
|---|---|---|
| 氟 | $^{19}F$ 100 | |
| 氯 | $^{35}Cl$ 75.8 | $^{37}Cl$ 24.2 |
| 溴 | $^{79}Br$ 50.5 | $^{81}Br$ 49.4 |
| 碘 | $^{127}I$ 100 | |

对于氯代烷和溴代烷，因氯和溴元素含有高两个质量单位的同位素，可以在M和M+2处出现特征强度的离子峰，其间距为两个质量单位。一氯代烷的M峰和M+2峰的峰高比为接近3∶1，而一溴代烷的M峰和M+2峰的峰高比为接近1∶1。如溴乙烷在m/Z108和110处出现两个相邻的几乎等高的分子离子峰，这是由$^{79}Br$和$^{81}Br$产生的结果。溴乙烷的分子离子将按以下方式断裂：




练习题4.2 （1）比较环己烷和氯代环己烷的沸点：
（2）一氯代物，其分子离子峰与M+2峰的峰高之比为接近1:1，你能大致判断出分子中含有几个氯原子吗？

不同卤代烷的稳定性不同。单氟代烷不是很稳定，蒸馏时会有烯烃形成和放出氟化氢。氯代烷相当稳定，一般可用蒸馏方法来纯化。较高分子量的叔烷基氯化物，加热时也会放出氯化氢，因而在处理时要小心。叔丁基碘在常压下蒸馏时，已全分解。氯仿在光照下会发生缓慢的分解，生成光气。有少量醇存在下可避免这种分解，因此市售氯仿中常含有约0.5%的醇，以使它稳定化。溴代烷和碘代烷对光也敏感，在光的作用下会慢慢放出溴和碘而变成棕色或紫色，因而常存放于不透明或棕色的瓶中保存，在使用前重新进行蒸馏。

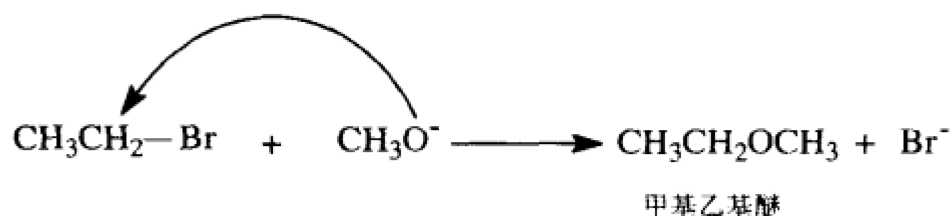
## 四、化学反应

卤代烷中的碳卤键很活泼使其易发生亲核取代（nucleophilic substitution）反应、消除反应（elimination）和生成有机金属化合物等反应，下面对这些反应逐一进行讨论。

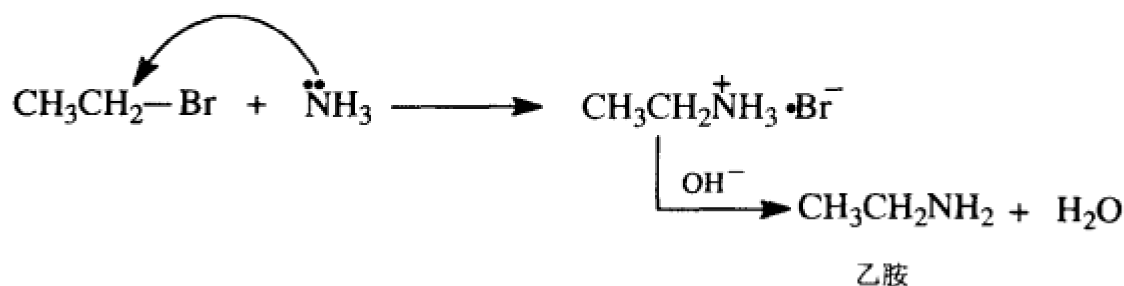
### （一）亲核取代反应

卤代烷如溴乙烷与甲醇钠反应生成甲基乙基醚，在反应中实际起作用的甲氧基负离子，由

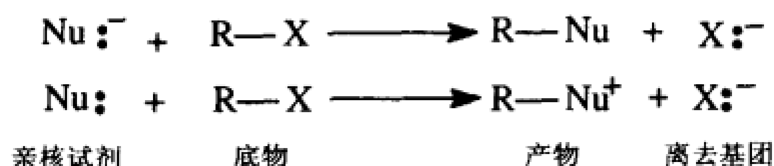
它进攻碳卤键中带部分正电荷的碳原子，提供一对电子和碳成键，把溴原子置换下来。



又如氨和溴乙烷反应能生成乙胺，这是由于氨分子的氮原子上有一对未共用电子对，可起与甲氧基类似的作用。



甲氧基负离子和氨分子都是富电子的、碱性的和有进攻碳"核"的倾向，这种类型的试剂称为亲核试剂（nucleophile，简写为 Nu），亲核试剂都是 Lewis 碱。由亲核试剂引起的取代反应称为亲核取代反应。亲核试剂分为两类，一类是负离子（用 $Nu^-$表示），如 $OH^-$、$RO^-$（烷氧负离子）、$HS^-$（巯基负离子）、$RS^-$（烷硫负离子）、$CN^-$、$X^-$和碳负离子。另一类是具有未共用电子对的中性分子（用 Nu: 表示），如$\ddot{N}H_3$、$H\ddot{O}H$、$R\ddot{O}H$等。在反应中，与亲核试剂反应的卤代烷常称为底物（substrate）。被亲核试剂取代下来的原子或基团，称为离去基团（leaving group），它带着原来与碳共有的一对成键电子从分子中离去。卤代烷的亲核取代反应是共价键异裂的反应。



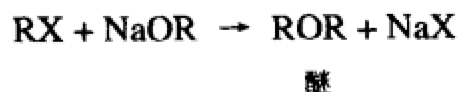
1. 常见的亲核取代反应　卤代烷是一大类亲核取代反应的底物，通过亲核取代反应可合成含其它官能团的有机化合物，这些反应在有机合成中是十分有用的。含氧、硫和卤素的负离子是常用的亲核试剂，在合成中是用它们的金属化合物，如 NaOH、KCN、RONa 和 NaSH 等。

氯代烷与氢氧化钠（钾）可发生水解反应生成醇：

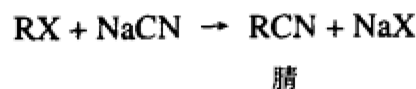


这是一个制备醇的方法，但是，正如前所述，自然界少有卤代物存在，卤代烷大多从醇制备，因而，卤代烷的水解反应少有应用。

卤代烷与烷氧基负离子（$RO^-$）反应，形成产物醚，是合成醚的常用方法。

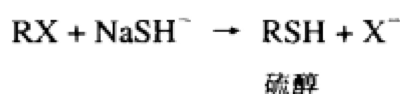


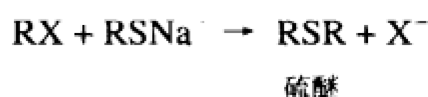
卤代烷与氰化钠（钾）可发生氰解反应：



氰解反应的产物称为腈，在有机合成上，通过腈可转变为羧酸及酰胺化合物（参见第十一章五）。

卤代烷与硫氢化钠（钾）和硫醇钠（钾）反应，分别生成硫醇和硫醚。





卤代烷与硝酸银反应生成卤化银沉淀和硝酸酯，此反应可用于鉴别卤代烷。

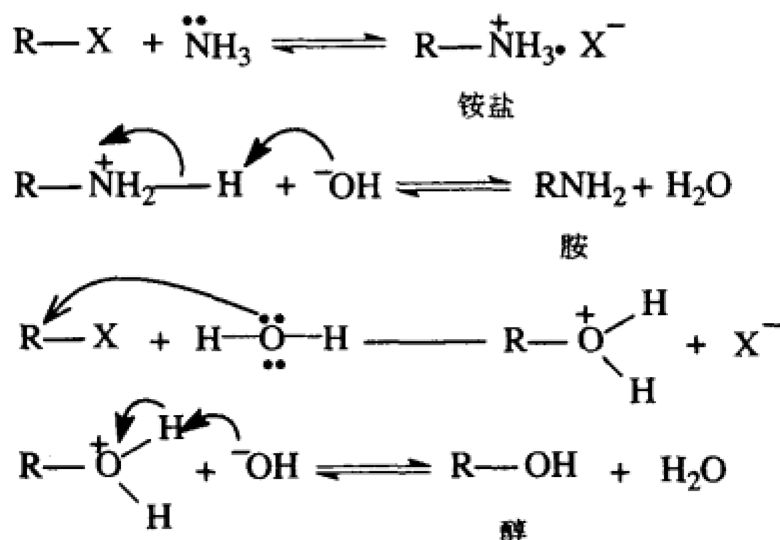


卤代烷与卤素负离子可发生卤素交换的反应：



这是一个可逆平衡反应，常用于碘代烷和氟代烷的制备。碘代烷不能从烷烃直接碘化获得，常用碘化钠或碘化钾在丙酮溶液中与氯代烷或溴代烷反应来制备。由于氯化钠或氯化钾在丙酮中的溶解度比碘化钠或碘化钾小得多，易从无水丙酮中沉淀析出，从而破坏平衡，使向生成产物碘代烷的方向移动。

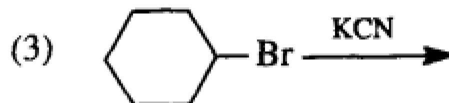
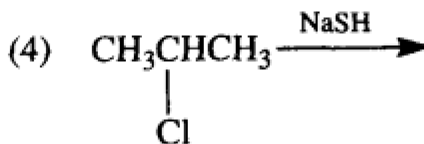
卤代烷与具有未共用电子对的中性分子（如 $NH_3$、HOH 和 ROH）反应得相应的胺、醇和醚，但由于醇和水的亲核性很弱，一般很少用，而用其相应的氢氧和烷氧化合物（如 NaOH、RONa）。卤代烷和氨反应称为氨解反应，是制备有机胺类化合物的方法之一（见第十三章）。



当水和醇这样的亲核试剂同时又作为溶剂时，这种亲核取代反应常称为溶剂解作用。水和醇都是极弱的亲核试剂，与卤代烷反应最初的产物是质子化的醇和醚，然后进一步将质子转移给大量存在的水或醇。卤代烷与氨或胺反应时，先生成相应的铵盐，然后可用氢氧化钠等强碱处理，将反应产物游离出来。

练习题 4.3　完成下列反应：

(1) 　(2) 

(3) 　(4) 

2．亲核取代反应机理　溴甲烷在 80%乙醇水溶液中反应时，反应速率很慢，但在其溶液中加入氢氧化钠后，水解速率随之增加。并且，反应速率与溴甲烷和碱的浓度成正比。

反应速率=$k[CH_3Br][OH^-]$

这在动力学上称为二级反应。$k$ 为速率常数。在某一温度和某一溶剂中 $k$ 值是不变时。但溴代叔丁烷在极低浓度的氢氧化钠水溶液或水中反应时，其反应速率不随氢氧化钠的加入而增加。卤代物浓度的改变是唯一的影响因素。

$$反应速率=k[(CH_3)_3C\text{-}Br]$$

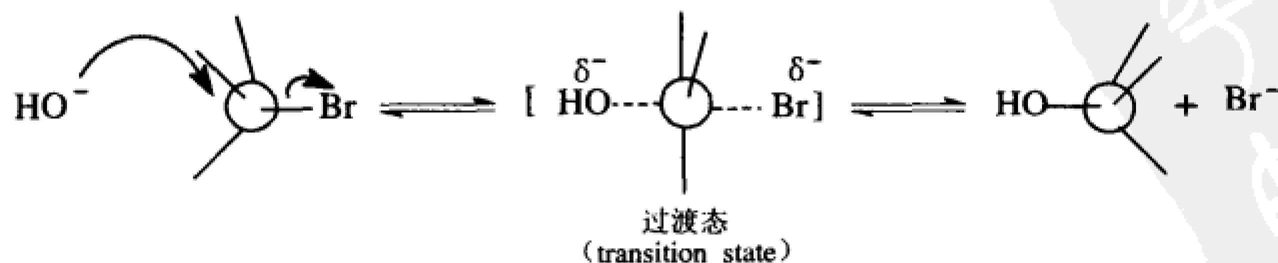
这在动力学上称为一级反应，不同的卤代烃所表现出的不同的反应速度方程，只能说明起反应的内部机制是不同的。人们对不同卤代烷的反应速率和动力学级数的问题进行了研究，提出亲核取代反应有两种不同的反应机理。此后的大量实验事实进一步确证和充实了原有的设想，建立了目前人们公认的两种反应机理。对这一反应机理的建立作出巨大贡献的化学家中，英果尔德（Ingold）和 Hughes 是其中杰出的两位。

**英果尔德（Sir Christopher Kelk Ingold（1893-1970））**是物理有机化学的创始人之一，也是最早将现代电子理论应用于有机化学的科学家之一。英果尔德在帝国学院取得了他的 Ph.D 学位。1923 年，他作为有机化学教授迁移到里兹。1930 年他又回到伦敦，在伦敦大学的大学院任教授。在这里，他度过了他一生中的所有剩余时光。他对物理有机化学的贡献是巨大而深远的。在 1930 年，当 E.D.Hughes 加入到他的实验室之后，他们在物理有机化学方面开始了最富有成果的合作，他们共同提出了现今被普遍接受的取代反应和消除反应的机理，他们的合作一直到 1963 年 Hughes 的去世。虽然，英果尔德的一生中获得了数不清的奖章和荣誉，包括在 1958 年被授予爵士，但从未获得诺贝尔奖金。

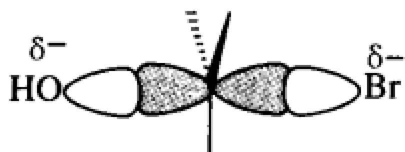
**E.D.Hughes**（1906-1963）出身于北威尔士一个农场主家庭，他是 9 个兄弟姐妹当中最小的一个。1923 年，在其中学科学老师的激励下，他进入了在威尔士 Bangor 的大学院。1930 年，他于威尔士大学取得了 Ph.D 学位。并且在伦敦大学大学院（ULC）C.K.Ingold 教授处获得了博士后的位置，从此开始了物理有机化学方面的最伟大的合作，一直持续了 33 年。早期，他跟随 Ingold 教授提出了取代反应和消除反应的机理，他是最早尝试以同位素为工具测定反应机理的人之一。Hughes 是一个孜孜不倦的辛勤的工作者，他的工作体现在他的 200 多篇学术论文中。1949 年，他被选为皇家学会会员。

（1）双分子亲核取代反应（$S_N2$）　对于溴甲烷在碱性条件下的水解反应，Ingold 等认为按下列反应机理进行：

在反应中取代反应的速度决定于卤代烷与氢氧离子的碰撞。有证据表明（见下面（2）），$HO^-$是从远离离去基团的背面进攻的。



在反应中，氢氧负离子从溴原子的背面接近碳原子，氧原子与碳原子之间的距离逐渐减小，C—Br 键逐渐伸长，同时，中心碳原子上的三个氢原子向溴原子的方向偏转，氢氧负离子上的负电荷逐渐转移到溴原子上，在过渡状态中，中心碳原子是 $sp^2$ 杂化，碳原子和三个氢原子差不多在同一平面上，即将离去的溴和将结合的亲核试剂键合在同一 $p$ 轨道的两侧。




在过渡态中，C—O 已部分形成，C—Br 已部分断裂。其键长都超过正常键长，氧原子和溴原子上都带有部分负电荷，以 $\delta^-$ 表示。在此之后，C—O 之间的距离进一步缩短，C—Br 之间的距离进一步增加，三个氢原子也偏向溴原子一边，最后，C—O 达到正常键长的距离，溴原子完全离开碳原子，成为溴负离子，同时碳原子也恢复其四面体构型。

在反应过程中随着反应物结构的变化，体系的能量也不断变化，氢氧负离子从背面接近碳原子，要克服氢原子的阻力，由于三个 C—H 键的偏转，键角发生变化，也使体系的能量升高，达到过渡状态，五个原子同时挤在碳原子周围，能量达到最高点，以后，随着溴原子的离去，张力减小，体系的能量也逐渐降低，见图 4-3。

过渡状态位于能量曲线的峰顶，它与反应底物之间的能量差就是反应的活化能（$\Delta Ea$）。

由上可见，溴甲烷与 $OH^-$ 反应是以同步的协同反应转变成产物的，从反应物到过渡态所需活化能的大小决定了取代反应的速度。这个过渡态的形成涉及了两种粒子间的碰撞，这与反应的二级动力学是一致的。此机理常称为 $S_N2$ 反应，此处“2”是指双分子；“S”表示取代（substitution）；“N”表示亲核（nucleophilic）。

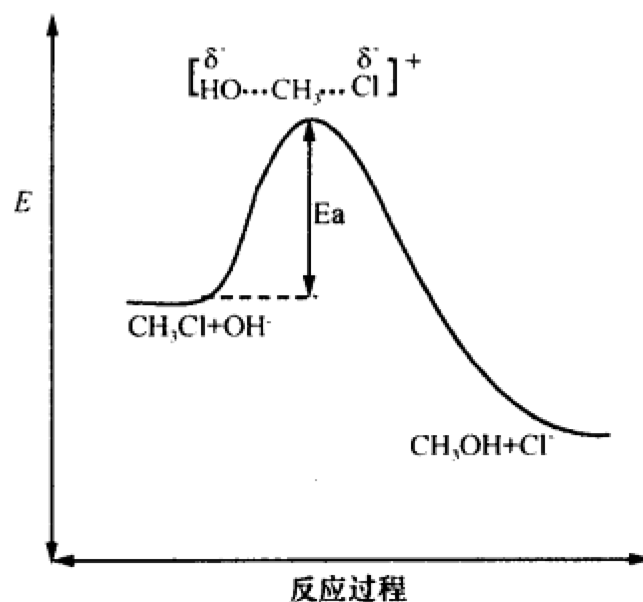
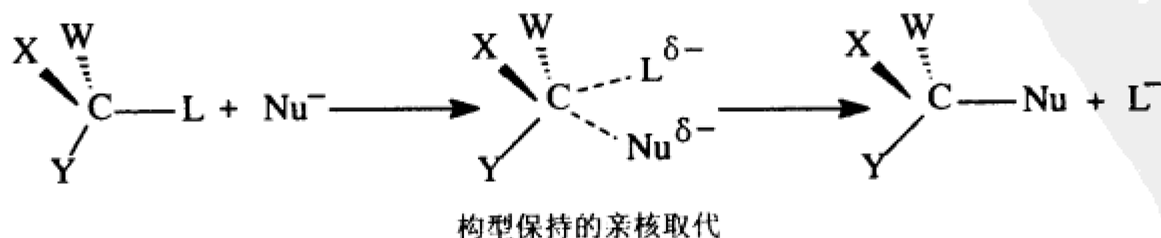



**图 4-3　$S_N2$ 反应能量图**

**氯甲烷与氢氧根负离子的反应**

（2）$S_N2$ 反应的立体化学　亲核取代反应还具有相应的立体化学特征。当反应发生在手性碳原子上时，生成的产物的构型与底物卤代烷的构型具有一定的关系。现具体分析各种可能性如下：

一是亲核试剂（$Nu^-$）从离去基团的正面进攻，产物的构型应和原来一样，即构型保持；二是亲核试剂从背面进攻，产物的构型与反应物的相反即构型翻转；三是亲核试剂从前面和背面进攻的机会均等，则将得到无旋光的外消旋产物。




构型保持的亲核取代

$$Nu^- + \begin{matrix} X & W \\ & C—L \\ Y & \end{matrix} \longrightarrow \overset{\delta-}{Nu}\cdots\cdot C\cdots\overset{\delta-}{L} \longrightarrow Nu—C(W)(X)(Y)$$

构型翻转的亲核取代

实验结果是：当有光学活性的（*S*）-2-溴丁烷在碱性条件下水解时，得到构型完全翻转的产物（*R*）-2-丁醇。这种在$S_N2$反应中构型完全翻转的现象是由瓦尔登（Walden）首先注意到，因而常被称为瓦尔登转化。

$$HO^- + CH_3(CH_3CH_2)(H)C—Br \rightleftharpoons \left[\overset{\delta-}{HO}\cdots C(CH_3)(CH_3CH_2)(H)\cdots\overset{\delta-}{Br}\right]^{\neq} \longrightarrow HO—C(CH_3)(H)(CH_2CH_3) + Br^-$$

（*S*）-2-溴丁烷　　　　　　　　　　　　　　　　（*R*）-2-丁醇

这样的一个实验结果可以有力地说明，此反应是经历了一个$S_N2$反应的机理，亲核试剂从背面进攻，得到了构型与反应底物相反的产物。需要注意的是，这里所谓的构型反转是指反应中心上四个键构成的骨架构型的反转，这种反转可以引起反应物与产物 *R/S* 符号的改变，如上述（*S*）-2-溴丁烷的例子，但也可以不改变，如：

$$CH_3O^- + C(CH_3)(H)(Cl)(OCH_2CH_3) \longrightarrow C(CH_3)(H)(OCH_3)(OCH_2CH_3) + Cl^-$$

（*R*）　　　　　　　　（*R*）

这里，骨架构型发生了改变，但反应物、产物都是（*R*）型的。

（3）单分子亲核取代反应（$S_N1$）　与上述 2-溴丁烷的反应不同，溴代叔丁烷与稀碱反应呈现一级动力学，这个结果和其它一些实验事实，支持如下的两步反应的机理：

1）$(CH_3)_3C—Br \rightleftharpoons [(CH_3)_3\overset{\delta+}{C}\cdots\overset{\delta-}{Br}]^{\ddagger} \longrightarrow (CH_3)_3C^+ + Br^-$　慢

2）$(CH_3)_3C^+ + {}^-OH \rightleftharpoons [(CH_3)_3\overset{\delta+}{C}\cdots\overset{\delta-}{OH}]^{\ddagger} \longrightarrow (CH_3)_3COH$　快

在反应的第一步中，首先溴代叔丁烷在溶剂的作用下电离成叔丁基正离子和溴负离子，这个步骤是一个慢的步骤，比后一步的要慢得多，其速度决定了整个反应的速度。第二步是叔丁基正离子迅速与氢氧负离子结合，生成叔丁醇。

如不加氢氧化钠，则作为活性中间体生成的叔丁基正离子会与水分子结合、脱去一个质子后也成为叔丁醇。

在第一步这个决定反应速度的步骤中，发生键断裂的只有一种分子，因此称为单分子亲核取代反应，简写作$S_N1$。$S_N1$反应中的能量变化见图 4-4。

在反应中，随着叔丁基溴分子中 C-Br 键的逐渐伸长，键的极化程度增加，碳原子上所带部

分正电荷和溴原子上所带负电荷的量逐渐增加，键的部分断裂使体系能量上升。由于反应在溶剂中进行，正负电荷分离的程度增加，其溶剂化的程度也随着增加，带电质点的溶剂化，要释放出能量。因此，C—Br 键的极化达到一定程度后，体系的能量开始下降，能量图上的第一个高峰就是第一步反应的过渡态。生成的反应中间体叔丁基碳正离子被溶剂分子所包围，是溶剂化的，要与氢氧化离子结合，必须脱去部分溶剂分子，因此体系能量再度升高，随着 C—O 键的逐渐形成，体系的能量在到达第二个高峰后又开始下降。作为活性中间体生成的叔丁基碳正离子位于两个峰之间的谷底。

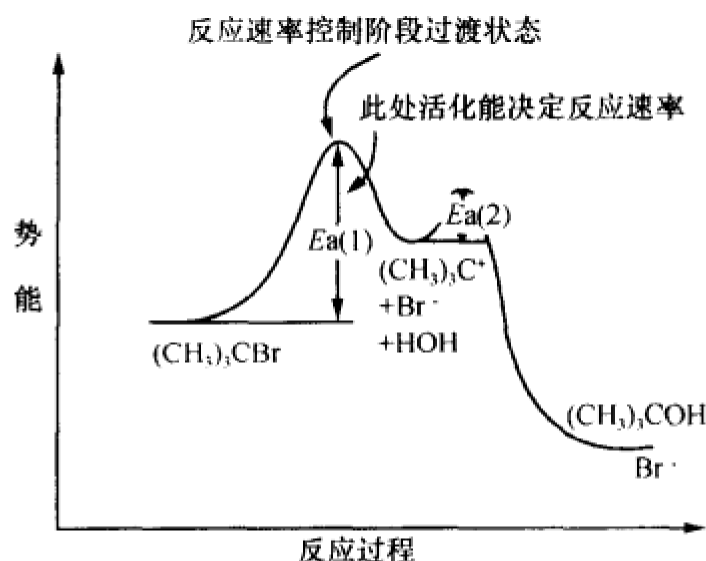



图 4-4 $S_N1$ 反应能量图

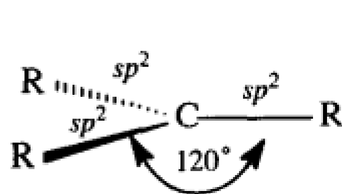
在这两步反应中，第一步反应所需的活化能 *E*a1 是远远大于第二步反应的活化能，因此，整个 $S_N1$ 反应的速率决定于第一步的活化能。

在第一步反应中所形成的产物是一个碳上带有正电荷的不稳定的物种，称之为碳正离子（carbenium ion）。

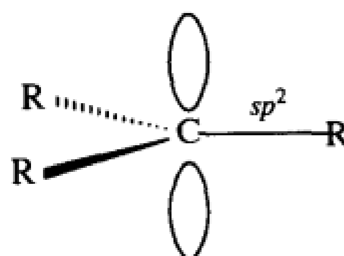
（4）碳正离子的结构和相对稳定性　碳正离子是有机反应中常见的活性中间体之一，与活性中间体自由基的生成不同，碳正离子是由共价键的异裂所产生的。




在异裂中，原来共用的两个电子被卤素原子带走，成为卤素负离子，而碳原子则因失去一个电子，带有一个正电荷。有证据表明，在烷基碳正离子中，缺电子的碳是一个 $sp^2$ 杂化的碳，三个 $sp^2$ 轨道和其它三个原子形成 σ 键，留下一个空 *p* 轨道，垂直于 σ 键骨架平面：




碳正离子 σ 键平面骨架




垂直于 σ 键平面的空 *p* 轨道

如同自由基一样，烷基碳正离子依据于正电荷所在的碳原子的类型，可分为伯（1°）、仲（2°）、叔（3°）碳正离子，它们的稳定性顺序与烷基自由基一致：$R_3C^+ > R_2CH^+ > RCH_2^+ > CH_3^+$。这个稳定性顺序可以从共价键异裂的离解能数据加以说明。从不同类型 C—Br 键异裂的离解能（即下列反应的 *ΔH* 值）为例，不难看出不同的碳正离子相对其母体溴代烷的能量差和它们的相对稳定性。（图 4-5）




$\Delta H$=915kJ/mol




$\Delta H$=769kJ/mol




$\Delta H$=685kJ/mol




$\Delta H$=623kJ/mol

可以观察到，带有正电荷的碳原子上所连接的烷基越多，这个正碳离子与其母体卤代烷烃的能量差就越小，也就是说这个正碳离子就越稳定。其原因是由于烷基的给电子作用能分散碳正离子上的正电荷。按照物理学上的基本规律，一个带电荷的物种，其电荷越分散，体系就越稳定。碳正离子上所连接的烷基越多，其正电荷就越分散，碳正离子就越稳定。烷基在这里通过给电子的诱导效应和超共轭效应（见第六章五和第七章四）使碳正离子稳定。烷基具有给电子的诱导效应是由于在烷基碳正离子中，带有正电荷的碳，是 $sp^2$ 杂化的，其它的碳原子是 $sp^3$ 的。$sp^2$ 杂化的碳原子由于 $s$ 轨道成分比例较大，其电负性较 $sp^3$ 杂化碳原子强，因此，这个碳碳键也是极性共价键，如下例：

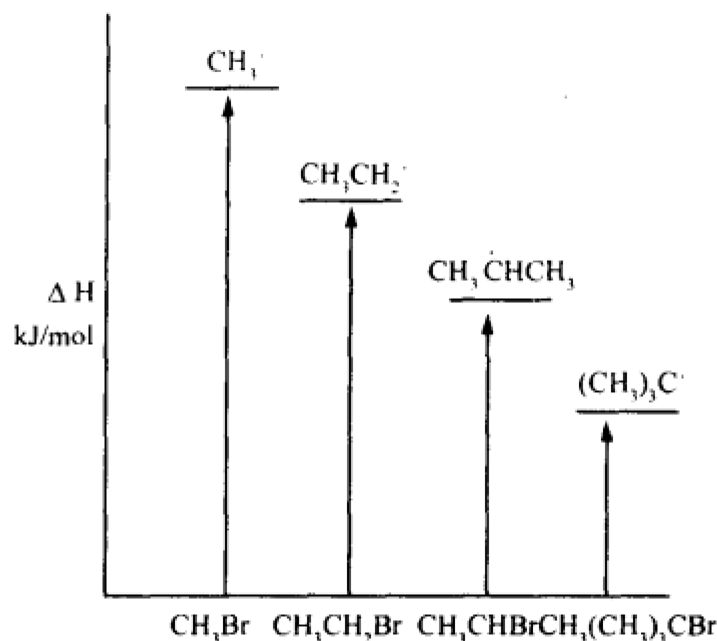
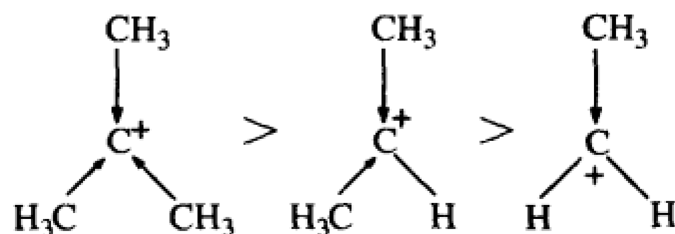
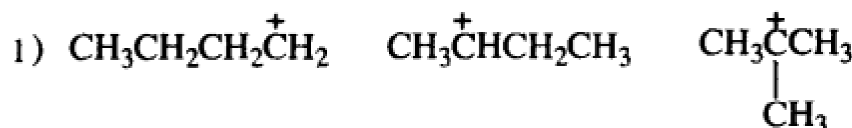
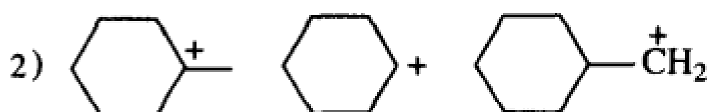



图 4-5 不同类型碳正离子的能量和相对稳定性

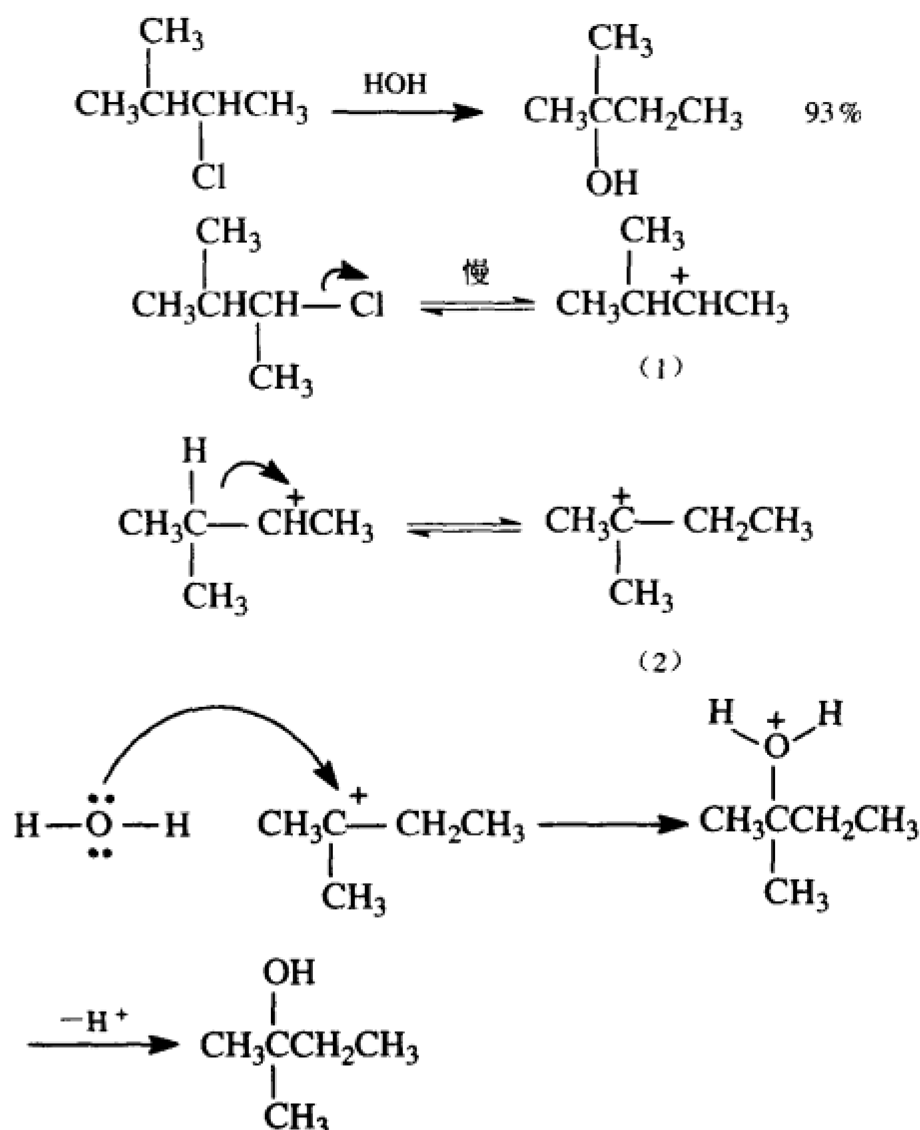


甲基就是一个具有+I 作用的给电子基团，它的给电子作用使得碳正离子的相对稳定性如下：

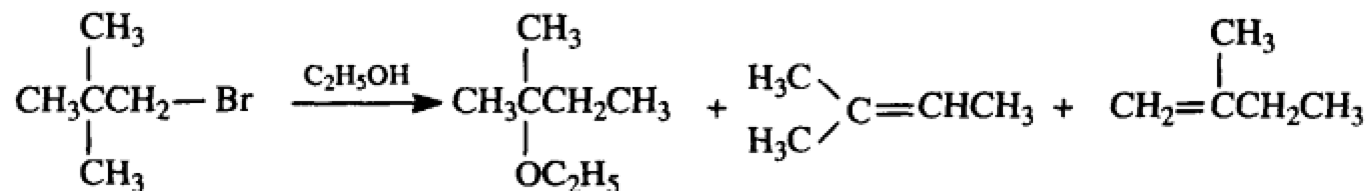


> 练习题 4.4 （1）比较下列碳正离子的稳定性：
>
> 
>
> 
>
> （2）试画出溴乙烷、正丙基溴、异丁基溴和新戊基溴的结构。这些结构可以看作是溴甲烷中的一个氢被不同的烷基（G）所取代，在各个化合物的结构中，G 分别是什么？
>
> （3）上述几个化合物在与乙氧基离子反应时的相对速率大致是：溴甲烷，100；溴乙烷，6；正丙基溴，2；异丁基溴，0.2；新戊基溴，0.00002。这个连在带卤素的碳上的基团 G 的大小对反应速率有什么影响？

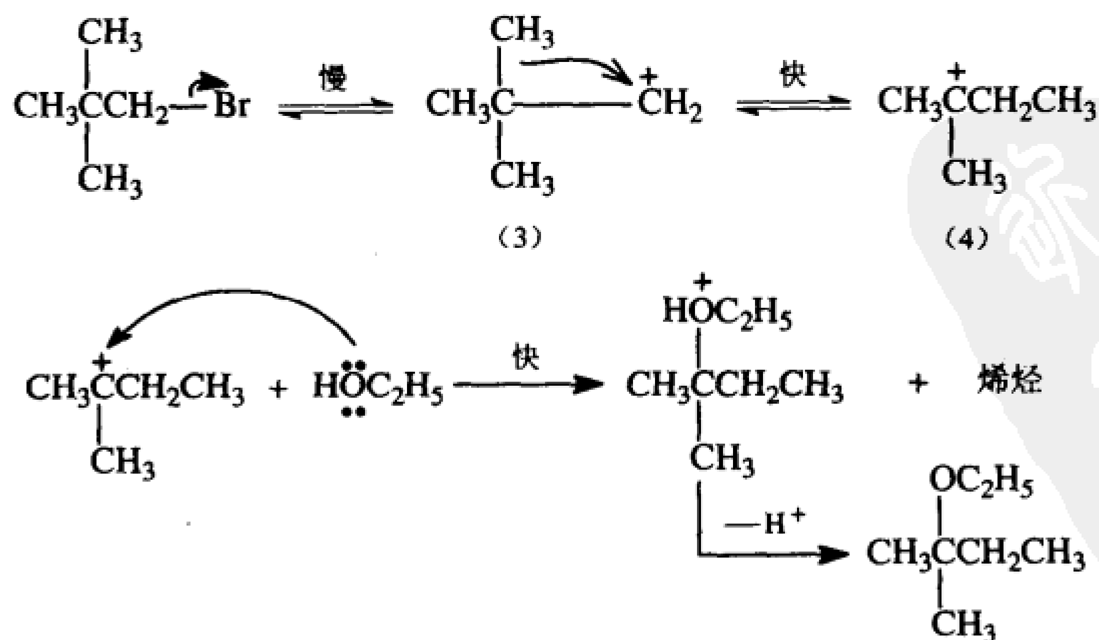
（5）$S_N1$ 反应中的碳正离子重排　某些卤代烷在发生亲核取代反应时有重排产物，如 2-甲基-3-氯丁烷在水中发生溶剂解反应时得到 93%的 2-甲基-2-丁醇。这一现象可从 $S_N1$ 反应机理得到合理的解释，在决定反应速率的步骤中先生成碳正离子（1），然后（1）中相邻的碳原子上的氢带着一对电子很快迁移到带正电荷的碳原子上，生成碳正离子（2），（2）进一步反应转变成产物。



又如下面的反应中亦得到重排产物。



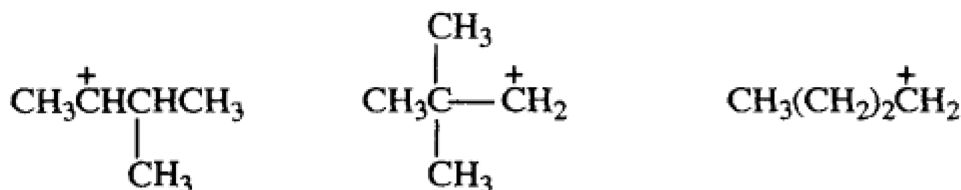
这是因为在反应中生成的碳正离子（3）很快重排成（4）的结果，在这个重排中，迁移的是甲基。



上述卤代烷重排产物的产生从 $S_N1$ 反应机理得到了解释，反之，有重排产物产生，说明反应经过碳正离子中间体。

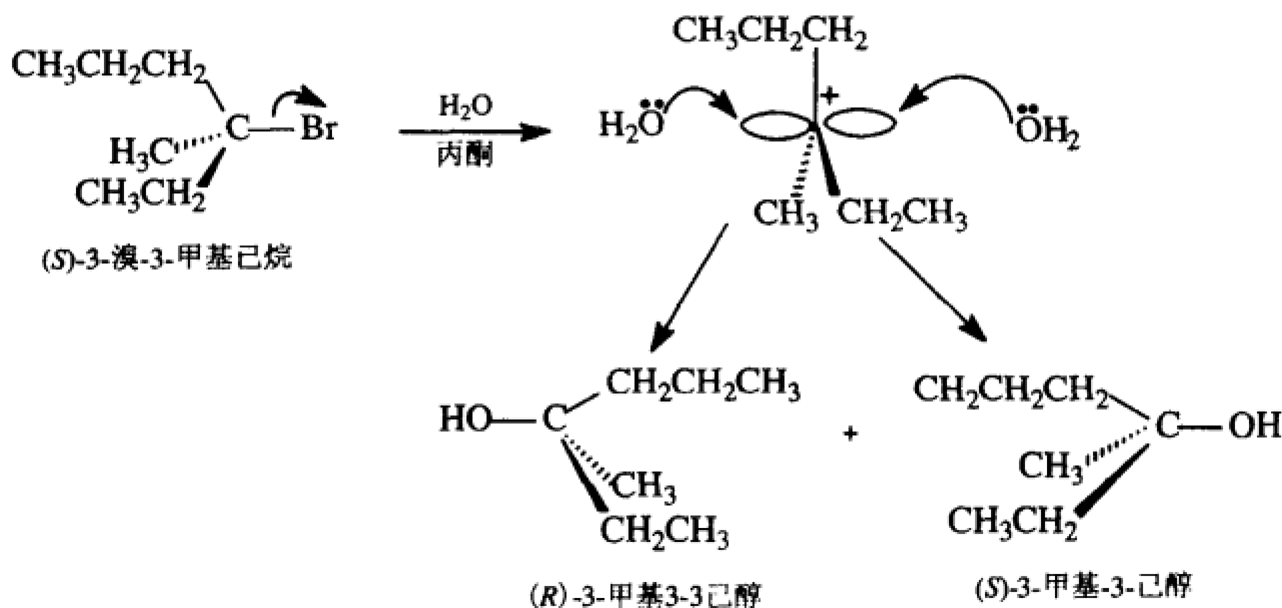
练习题 4.5 （1）在上述两个反应中碳正离子（1）和（3）为什么能发生重排？（1）中为何是氢而不是甲基迁移？

（2）写出下列碳正离子重排产物：

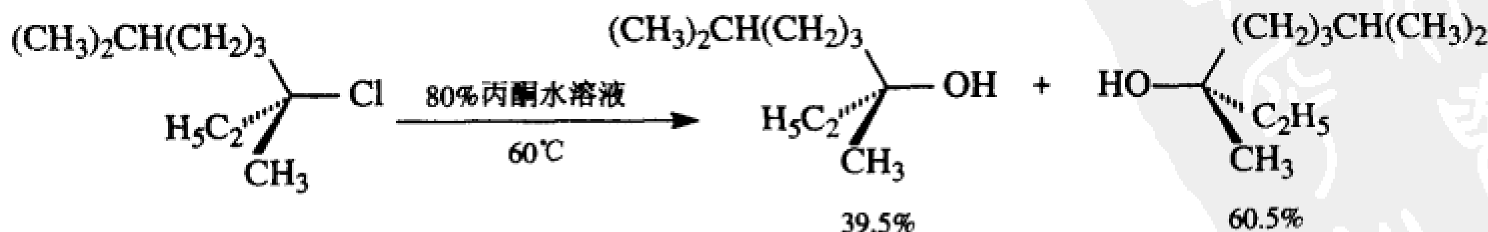



（6）$S_N1$ 反应的立体化学　与 $S_N2$ 反应不同，在 $S_N1$ 反应中，是以外消旋化为其立体化学特征的。因为 $S_N1$ 反应经过一个对称性的平面碳正离子中间体，亲核试剂从碳正离子的平面两侧进攻的机会相等，如果反应中心碳原子是一个手性碳，则在反应后由于产物中构型翻转和构型保持的机会相等，产物将是外消旋的。

如（S）-3-溴-3-甲基己烷水解反应，得到3-甲基-3-己醇的外消旋混合物。



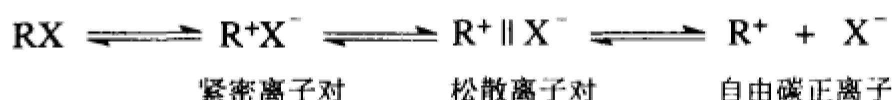

（7）亲核取代反应的离子对学说　一个亲核取代反应在多数情况下往往得部分外消旋化的产物。例如，叔卤代烷（R）-2,6-二甲基-6-氯辛烷在80%丙酮水溶液中反应时，结果得到39.5%构型构型保持和60.5%构型翻转的产物，而不是全部外消旋化。




产生部分消旋化的原因，一是一个亲核取代反应往往并不是纯粹的 $S_N2$ 或 $S_N1$ 反应，很有可能是同时既发生 $S_N2$ 又发生 $S_N1$ 反应。如上例，可以解释为有79%的产物是通过 $S_N1$ 反应，

因而得到 79/2%的构型保持的产物，另有 21%是通过 $S_N2$ 机理得到的，故共得到了 60.5%的构型翻转的产物。

对部分外消旋化的原因又一种解释是基于溶剂-离子对理论。该理论认为离去基团从分子上断裂下来后所形成的氯离子（$Cl^-$），没能迅速离开底物，而与底物碳正离子通过静电吸引形成了一个紧密离子对，紧密离子对可进一步被溶剂隔开成松散的离子对，并最后形成自由的碳正离子。在这三个阶段，均可以与亲核试剂结合。在紧密离子对阶段，与底物并未远离的离去基团挡住了亲核试剂从正面进攻，因而得到构型翻转的产物。在自由离子阶段，亲核试剂可从碳正离子的两边以同等的机会进攻，生成外消旋混合物。如果亲核试剂与松散离子对作用，试剂可以背面进攻得到构型转化的产物，也可以代替溶剂的位置，得到构型保持的产物。一般情况下前者多于后者，得部分消旋的产物。




较稳定的碳正离子有较长的存在时间，若溶剂又有较好分散正、负离子的性质，则这些碳正离子有足够的时间被溶剂分散为自由的碳正离子；稳定性差的碳正离子，存在时间短、活性高，而溶剂分散正、负离子的性质又不好时，则往往在未转成自由碳正离子之前就参加了反应，会使构型翻转的比例较大。

3. 影响亲核取代反应速率的因素

（1）卤代烷结构的影响　卤代烷的结构对 $S_N2$ 反应的影响主要是空间因素。表 4-4 列出了几种溴化物与碘负离子反应时（$S_N2$）的相对反应速率，它们的活性大小顺序为 $CH_3Br$>1° > 2° >3° 。

**表 4-4　溴化物与 $I^-$ 的相对反应速率**

| R— | $CH_3$— | $CH_3CH_2$— | $(CH_3)_2CH$— | $(CH_3)_3C$— |
|---|---|---|---|---|
| 相对速度 | 30 | 1 | 0.02 | ～0 |

| R— | $CH_3CH_2$— | $CH_3CH_2CH_2$— | $(CH_3)_2CHCH_2$— | $(CH_3)_3CCH_2$— |
|---|---|---|---|---|
| 相对速度 | 1.0 | 0.82 | 0.036 | 0.000012 |

在表 4-4 中，上面两行表明了 α -碳上的支链情况对反应速度的影响，下面两行表明了 β-碳上支链情况对反应速度的影响。可见，甲基对 $S_N2$ 反应最为有利，而 α 分枝比 β 支链更强烈地阻碍 $S_N2$ 反应的进行。α-碳（或 β-碳）上所连接的基团越多、越大，反应就越不容易进行。这就是所谓空间位阻。

关于空间位阻的示意图可见图 4-6。

通过图 4-6 的示意，容易理解，由于 $S_N2$ 反应是亲核试剂从后面进攻，故中心碳原子上支链的增加阻碍了过渡态的形成从而提高了反应的活化能，也就延缓了反应的进行。上述事实可以总结为：$S_N2$ 反应的顺序是：$CH_3X$＞1° ＞2° ＞3° ；同是 1° 烷基，则 β-碳上支链越多反应越慢。

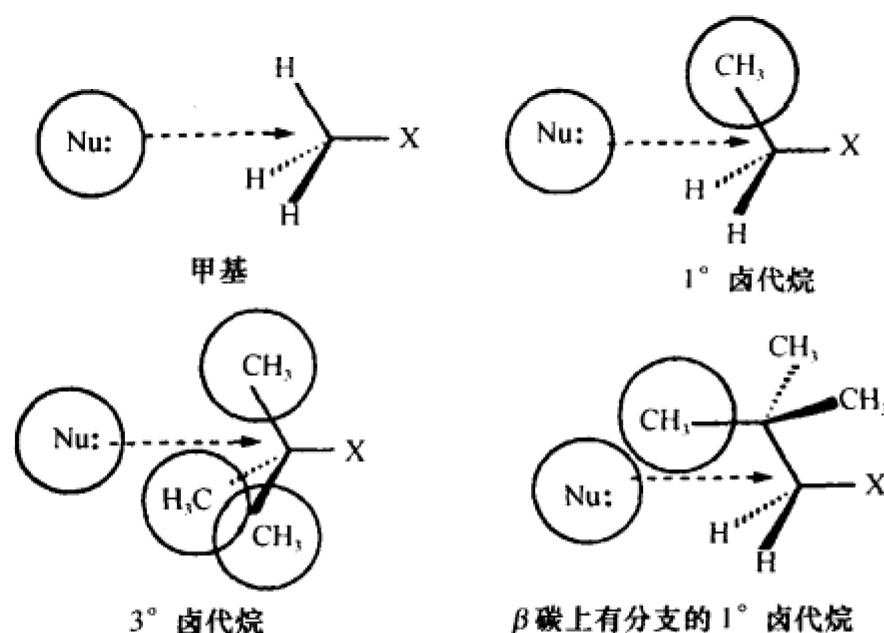



图 4-6 $S_N2$ 反应中的空间位阻

在 $S_N1$ 反应中，因为决定反应速度的是第一步，即碳正离子的生成，在这一步中，不涉及到亲核试剂的进攻，只与卤代烷本身结构有关系。从对碳正离子的讨论中可以知道，碳正离子的稳定性顺序是 3° >2° >1° >$^+CH_3$，而一个碳正离子越稳定，就意味着生成这个碳正离子所需要的活化能越少，即这个碳正离子就越容易生成，整个反应的速度就越快。因此 $S_N1$ 反应的反应速度顺序是：3° >2° >1° >$CH_3X$。这个顺序与 $S_N2$ 反应正好相反。表 4-5 列出了几种溴代烷在水中反应的相对速率：

表 4-5 几种溴代烷 R-Br 在水中反应的相对速率

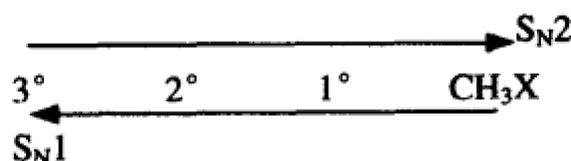
| R— | $CH_3$— | $CH_3CH_2$— | $(CH_3)_2CH$— | $(CH_3)_3C$— |
|---|---|---|---|---|
| 相对速度 | 1.0 | 1.7 | 45 | $10^8$ |

这些卤代烷在水中反应时，由于水的亲核能力较弱，因此不易发生 $S_N2$ 反应，易按 $S_N1$ 机理反应。上表中的几种卤代烷按 $S_N1$ 机理反应，分别生成甲基、乙基（1°）、异丙基（2°）和叔丁基（3°）碳正离子，它们的稳定性次序为 3° >2° >1° >$CH_3^+$，所以 $S_N1$ 反应速率溴代叔丁烷>溴代异丙烷>溴乙烷>溴甲烷。

外消旋化、重排和消除的产生都是因为反应经过一个碳正离子中间体所致，反之，外消旋化和重排产物的形成，也是证明反应机理经历碳正离子的一个证据。

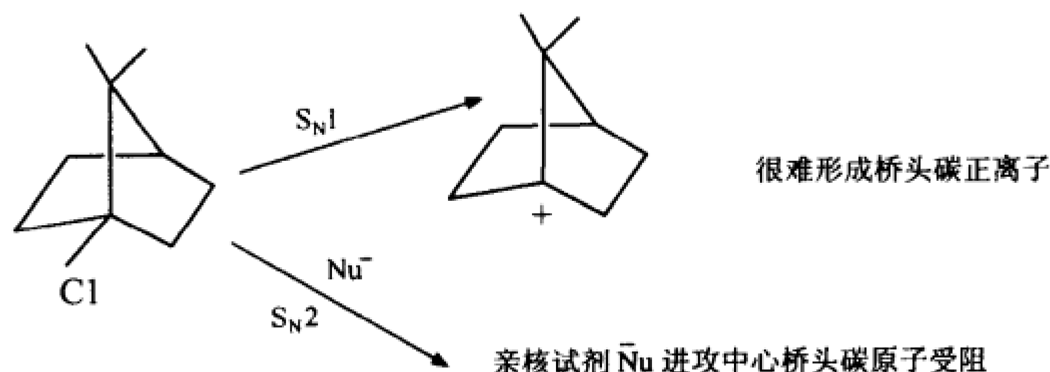
练习题 4.6 溴代新戊烷是何种类型的卤代烷（伯、仲、叔）？在与乙醇反应时是进行 $S_N1$ 还是 $S_N2$ 反应？

综合以上的讨论，卤代烷的结构对亲核取代反应的影响可以归纳为：



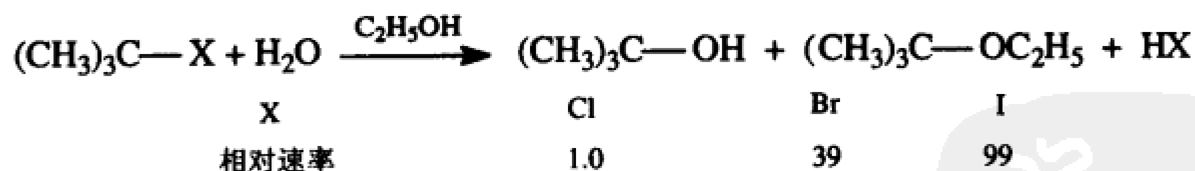
一般地，伯卤代烷的亲核取代几乎总是以 $S_N2$ 机理进行，而叔卤代烷以 $S_N1$ 机理进行。仲卤代烷则两种机理都可能，就要取决于亲核试剂和溶剂的性质，且往往在一个反应中伴随着二种机理的共存，随着反应条件的改变，以不同比例的两种机理同时进行。

在这里还要指出的是，卤原子连在桥头的桥环化合物无论按 $S_N1$，还是 $S_N2$ 机理，其活性都非常低，很难发生亲核取代反应。例如，7，7-二甲基-1-氯双环[2.2.1]庚烷与硝酸银的醇溶液回流 48 小时，或与 30%KOH 醇溶液回流 21 小时，都看不出有氯原子被取代的反应发生。该化合物如果按 $S_N1$ 机理反应，则首先必须离解成碳正离子，但由于桥环系统的牵制，桥头碳不能伸展成平面构型，因此很难形成桥头碳正离子，即很难发生 $S_N1$ 反应。如果选择 $S_N2$ 机理，则亲核试剂必须从背面进攻中心碳原子，而卤原子的背面是一个环，对亲核试剂进攻的位阻很大，所以也不容易发生 $S_N2$ 反应。




（2）离去基团的影响　底物中离去基团的离去能力越强，无论对 $S_N1$ 机理还是 $S_N2$ 机理的亲核取代都是有利的，但 $S_N1$ 机理受离去基团离去能力的影响更大。因为 $S_N1$ 的反应速率，主要取决于离去基团从底物中离去这一步骤；而 $S_N2$ 机理，还有亲核试剂的进攻参与作用，不同离去基团所产生的影响相对较小。实验结果表明，烷基相同时，卤代烷的亲核取代反应的活性顺序是 RI＞RBr＞RCl＞RF。氟代烷不容易得到，反应活性又低，所以很少用于合成。碘代烷活性最高，但价格最昂贵，氯代烷价格便宜但活性较低，因此溴代烷在合成中应用最广。由于离去基团在离去时要带走电子对，所以其碱性越弱，或者说，带着一对电子从底物中离去所形成的负离子或电中性分子越稳定，离去能力就越强，就越容易离去。

例如，各种卤代叔丁烷在 80%乙醇水溶液中反应时（$S_N1$）的相对速率为：



$$(CH_3)_3C—X + H_2O \xrightarrow{C_2H_5OH} (CH_3)_3C—OH + (CH_3)_3C—OC_2H_5 + HX$$

| X | Cl | Br | I |
|---|---|---|---|
| 相对速率 | 1.0 | 39 | 99 |

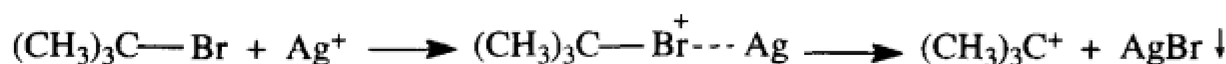
实验室常用卤代烷与硝酸银醇溶液试剂的反应，来鉴定卤素的存在与否。此反应属于 $S_N1$ 机理，硝酸根是亲核试剂，反应生成硝酸酯和卤化银沉淀。



$$RX + AgNO_3 \rightarrow \underset{\text{硝酸酯}}{RONO_2} + AgX\downarrow$$

烷基相同时，碘代烷可与硝酸银立即反应产生碘化银沉淀，一般不需加热；溴代烷反应稍慢，有时要加热；氯代烷反应最慢。银离子在反应中起着加快反应速率的作用，因为它能与卤代烷中的卤素络合，增强了卤原子的离去能力，使离去基团从原来的卤素变为碱性比卤素负离子更弱、更稳定的卤化银，并产生沉淀从反应体系中析出，使平衡移向产物。$Hg^{2+}$等金属离子

也有同样的作用。

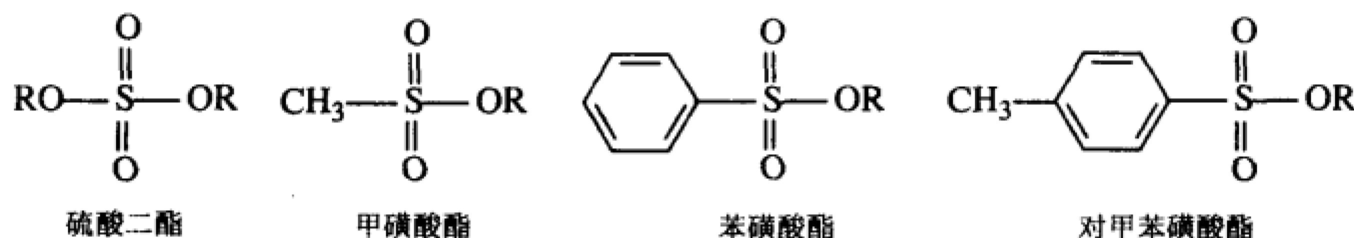


卤代烷反应活性的大小，还可从碳卤键的异裂离解能得到说明。离解能越小，表明此碳卤键越易异裂。以卤甲烷为例，各碳卤键的异裂离解能如下：

| 卤代烷 | $CH_3F$ | $CH_3Cl$ | $CH_3Br$ | $CH_3I$ |
|---|---|---|---|---|
| 离解能（kJ/mol） | 1071.10 | 949.77 | 915 . | 887.01 |

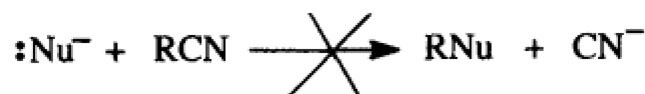
由于碘代烷有较高的活性，在很多溴代烷和氯代烷进行亲核取代反应时，常加入少量碘化钾来催化反应的进行。这是利用 $I^-$ 先与底物中的 Br 和 Cl 发生交换，将底物转化为碘代烷而进一步发生亲核取代反应。生成的 $I^-$ 可反复利用，所以碘化钾的用量并不多。

除卤代烷外，醇类的磺酸酯 $RSO_2OR'$ 也常发生亲核取代反应，并且是很活泼的。因为在其发生反应时，离去基团是磺酸根离子 $RSO_2O^-$，它是一种很弱的碱（磺酸 $RSO_2OH$ 是一个很强的酸），是一种好的离去基团，而磺酸酯又很容易得到，价格也不高，因而常在合成反应中代替卤代烷。具有其它良好离去基团的化合物，如硫酸二酯、苯磺酸酯等都可作为亲核取代反应的底物。




> 练习题 4.7　（1）试写出三甲胺$(CH_3)_3N$ 与 $CH_3SO_2OCH_3$ 的反应产物。
> （2）预测 1-溴-1 氯丁烷在乙醇水溶液中与 KCN 反应的主要产物。
> （3）不管实验条件如何，卤代新戊烷在亲核取代中的反应速度都很慢。怎样解释这个事实？

在进行亲核取代反应时，当底物中离去基团的碱性大于进攻的亲核试剂时，反应就不易发生。如，HCN 是弱酸（p*K*a=10），其共轭碱 $CN^-$是强碱，因此氰化物不能发生亲核取代反应。



（3）亲核试剂的影响　在 $S_N1$ 反应中，反应速度只取决于第一步卤代烷的解离，因此试剂亲核性的强弱（亦就是试剂与电正性的碳结合的能力的强弱），试剂的亲核能力的大小和浓度对其无明显的影响。而在 $S_N2$ 反应中，增加亲核试剂的浓度以及亲核试剂的亲核性都将有利于反应的进行。

亲核试剂置换离去基团的能力称为试剂的亲核性。亲核性（nucleophilicity）的强弱可用 $S_N2$ 反应速率的大小来度量，亲核能力强的试剂反应速率快。表 4-6 列出了一些亲核试剂在甲醇溶液中与碘甲烷反应的反应速率。

**表 4-6 一些亲核试剂与碘甲烷在甲醇溶液中发生取代反应的速率**

| 亲核试剂 | 相对速率 | 亲核试剂 | 相对速率 |
|---|---|---|---|
| $CH_3OH$ | 1 | $CN^-$ | $5\times10^6$ |
| $F^-$ | $5\times10^2$ | $I^-$ | $3\times10^7$ |
| $Cl^-$ | $2\times10^4$ | $CH_3S^-$ | $1\times10^8$ |
| $NH_3$ | $3\times10^5$ | $C_6H_5O^-$ | ~$10^5$ |
| $Br^-$ | $6\times10^5$ | $CH_3COO^-$ | ~$10^4$ |
| $CH_3O^-$ | $2\times10^6$ | $CH_3COOH$ | ~$10^{-2}$ |

从上表可看出：中性分子比相应的负离子的亲核性弱（如 $CH_3OH<CH_3O^-$，$HOH<OH^-$等）；HOH、ROH 和 $CH_3OH$ 是弱的亲核性试剂，而 $H_2S^-$和 $I^-$的亲核性最强。试剂的亲核性强弱取决于试剂的碱性（basicity），可极化性和溶剂的作用。碱性是指试剂与质子结合的能力，而亲核性是指试剂与碳结合的能力，这是两个不同的概念。在多数情况下，试剂的亲核性与碱性强弱顺序是一致的，但两者不总是平行的。亲核性和碱性之间的关系主要有以下规律：

反应中心为同一种元素的亲核试剂，亲核性与其碱性的强弱是一致的。如某些氧原子为亲核中心的亲核试剂的亲核性与其共轭酸的 p*Ka* 值的关系如下：

亲核性大小顺序　$CH_3O^-$ > $HO^-$ > $PhO^-$ > $CH_3COO^-$ > $NO^-$ > $CH_3OH$

共轭酸的 p*Ka*　15.9　15.7　9.89　4.8　-1.3　-1.7

甲醇的酸性最弱，$CH_3O^-$的碱性最强，其亲核性也最强。

反应中心原子不同，但处于同一周期并具有相同电荷的亲核试剂，它们的亲核性和碱性呈平行关系。它们在周期表的位置从左到右，亲核性和碱性都递减，如氢氧根的碱性和亲核性都比氟离子强。同样的亲核性顺序也见于有机离子：

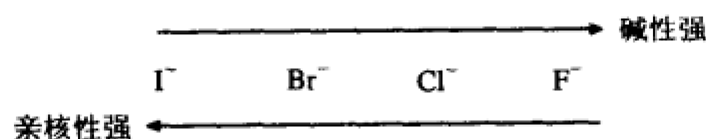



负离子亲核试剂与其共轭酸（电中性分子）相比，负离子的亲核性比电中性分子强。如 $RO^-$的亲核性比 ROH 强；羟基的亲核性比水强。同样，胺负离子 $RNH^-$的亲核性比胺分子 $RNH_2$ 强。

从表 4-6 可看到，当亲核试剂的中心原子不同，但处于周期表同一族时，它们的亲核性和碱性强弱顺序相反。如：




又如几种卤素负离子碱性和亲核性强弱的顺序亦相反




产生不一致的原因之一是溶剂的作用。如在卤素负离子中，$F^-$体积最小，电荷集中，溶剂化的程度大，负电荷较隐蔽，不利于进攻电正性的碳原子，因此亲核性弱。而体积大、电荷分

散的$I^-$不易溶剂化，负电荷较暴露，因此亲核性较强，有些实验亦证明这是溶剂起了作用。如上述负离子在非质子溶剂（下面即将讨论）中，由于它们没有被溶剂化而处于“自由”状态时，亲核性和碱性强弱次序是一致的。

三烷基膦和胺在甲醇中，碱性和亲核性强弱顺序亦相反。它们是中性分子，不带负电荷，显然溶剂化是不明显的，因此认为导致试剂的亲核性和碱性强弱不一致的另一原因是它们的可极化性不同。同族元素，在周期表中从上到下，原子半径递增，可极化性递增。亲核试剂的可极化性大，对进攻电正性的碳形成过渡态有利，即可极化性越大，亲核反应的速率越快。而正电荷高度集中的质子，对试剂的可极化性没有如此敏感，因此出现试剂的亲核性和碱性强弱不平行的情况。

亲核试剂亲核性的强弱，不仅影响$S_N2$反应速率，而且对亲核取代反应的机理也有影响。强的亲核试剂（如高度可极化性的亲核试剂$RS^-$和$I^-$），倾向于主动进攻中心碳原子，因而易按$S_N2$机理进行反应。弱的亲核试剂（如电中性分子$H_2O$或$CH_3OH$等），缺乏主动进攻中心碳原子的能力，只能等待底物在溶剂的作用下离解成碳正离子后，再与碳正离子结合，这就是$S_N1$的机理。例如，溴代新戊烷在乙氧负离子作用下，以$S_N2$机理生成无重排的取代产物，但在乙醇作用下，则先发生重排后，再生成相应的取代产物和消除产物（见本书115页）：

（4）溶剂的影响：在卤代烷的亲核取代反应中，溶剂起着重要作用。常用溶剂根据极性以及是否含有活泼氢，可被分为质子性溶剂和非质子性溶剂两类。

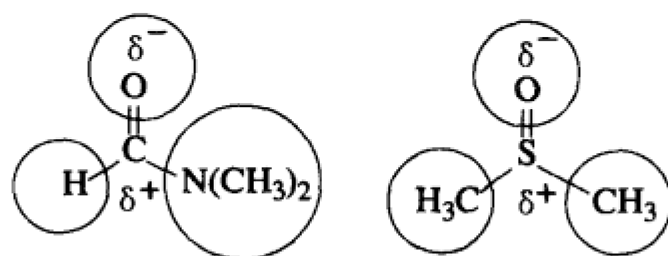
质子性溶剂，是指分子中含有可形成氢键的氢原子的溶剂，如水、醇、羧酸等。质子性溶剂一般都是极性的。质子性溶剂其分子的偶极正端外露，因此能使负离子（$Nu^-$）强烈溶剂化（主要通过氢键作用）。例如，水可在卤素负离子周围形成很多离子-偶极键，从而分散卤素负离子的电荷，并稳定此负离子。一般来说，体积越小、电荷越集中的离子，被溶剂化程度越高。碱性越强的离子，与质子性溶剂的氢键作用就越强。

练习题4.8　将下列负离子按在水中的溶剂化作用的大小排序：

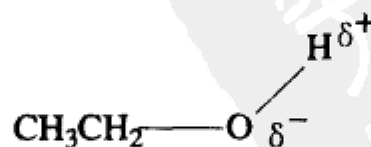
（1）$HO^-$、$RO^-$、$HS^-$　　（2）$Cl^-$、$I^-$、$Br^-$

非质子溶剂又可分为极性的非极性的，如己烷、苯、乙醚等为非极性的，而氯仿、丙酮、二甲基亚砜（DMSO）、*N*, *N*-二甲基甲酰胺（DMF）、四氢呋喃（THF）等为极性的。

与质子性溶剂不同的是，非质子性溶剂无论极性大小都不能使负离子溶剂化，因为它们不含有可形成氢键的氢原子。极性的非质子性溶剂（如DMSO、DMF、THF等）虽有极性，但其偶极正端埋在分子内部，妨碍了对负离子的溶剂化。但它们可以使正离子很好的溶剂化。

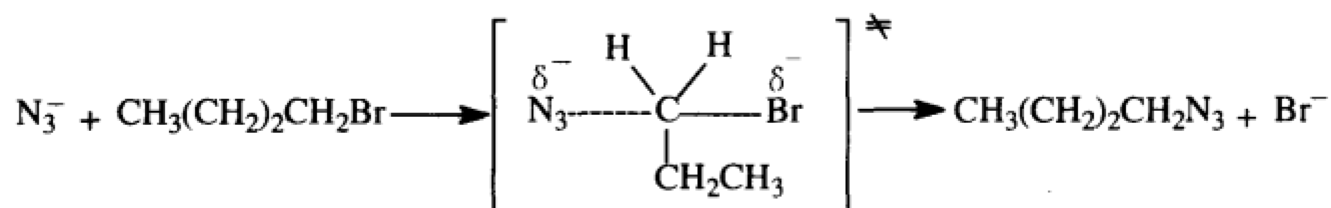



非质子性极性溶剂




极性质子性溶剂

由于两类溶剂在溶剂化性质上的不同，在质子溶剂中 $Nu^-$ 是被溶剂化的，而在极性非质子溶剂中是“自由”的，因此，亲核性试剂（$Nu^-$）在这两种溶剂中反应时，其亲核能力是不同的。如用极性非质子溶剂（如 DMF，DMSO）代替质子溶剂，$S_N2$ 反应速率会大大加速，例如溴代正丁烷与叠氮负离子（$N_3^-$）在不同溶剂中反应的相对速率，在极性非质子性溶剂中比在质子溶剂中快得多。



| 溶剂 | 甲醇 | 水 | DMSO | DMF | 乙腈 |
|---|---|---|---|---|---|
| 相对速率 | 1 | 6.6 | 1300 | 2800 | 5000 |

尽管极性非质子溶剂有利于 $S_N2$ 反应，但稀醇仍是 $S_N2$ 反应常用的溶剂，因其价格便宜，而卤代烷和无机离子性化合物在稀醇中能呈均相。DMSO（bp189℃）、DMF（bp153℃）等极性非质子性溶剂的缺点是沸点太高，反应后不易除去。目前采用低沸点的非极性非质子溶剂（如苯、二氯甲烷）和水，在相转移催化剂的作用下进行 $S_N2$ 反应，克服了以上缺点。

前面提到有些亲核试剂在这两类溶剂中亲核性和碱性强弱的关系是不同的。如以甲醇做溶剂（质子性溶剂）时，下列亲核试剂的亲核性强弱顺序为：



$$I^- > Br^-, \quad CN^- > Cl^- > CH_3COO^-$$

此顺序与它们的碱性强弱顺序相反。而在 DMF 中这几种试剂亲核性强弱的顺序与碱性强弱顺序一致。



亲核性 $CN^- > CH_3COO^- > Cl^- > Br^- > I^-$

在甲醇中这些试剂亲核性强弱顺序主要是溶剂化的结果，而在 DMF 中它们没有被溶剂化，处于“自由”状态，反映了它们的固有的特性，亲核性和碱性又一致了。

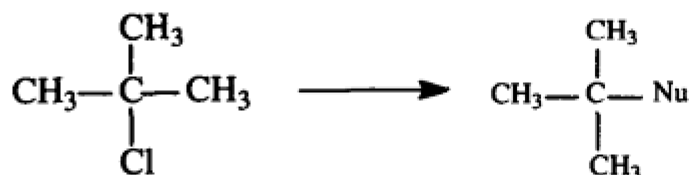
练习题 4.9 排列下列试剂在 DMSO 中的亲核性的大小：



（1）$Br^-$、$Cl^-$、$CN^-$、$I^-$； （2）$HO^-$、$HS^-$、$RO^-$

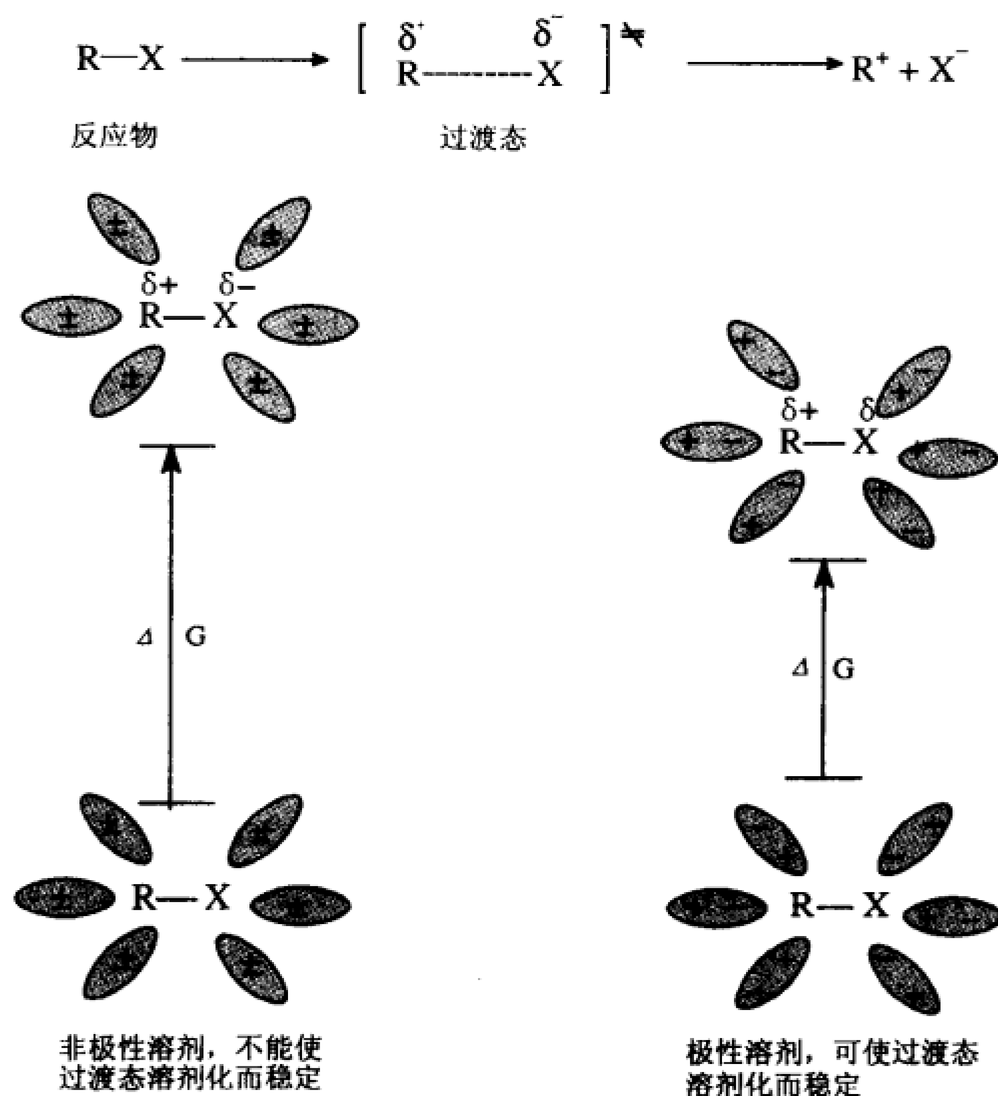
溶剂的极性的改变对卤代烷的亲核取代反应速率的影响是不同的，有的反应加速；有的反应减慢，有的影响大，有的影响小。

如 2-氯-2-甲基丙烷在不同溶剂中发生溶剂解（$S_N1$）反应中，质子溶剂的极性增大，反应速率加快很多。

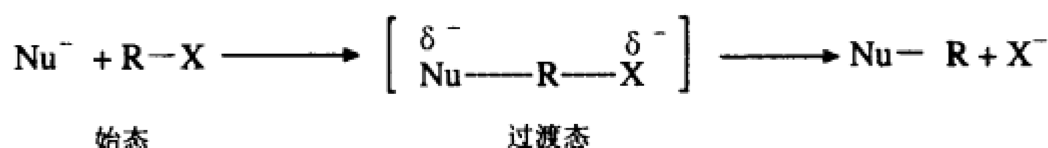


| 溶剂 | 乙醇 | 醋酸 | 乙醇：水= 1：4 | 乙醇：水= 1：3 | 水 |
|---|---|---|---|---|---|
| 相对速率 | 1 | 2 | 100 | 14000 | $10^5$ |

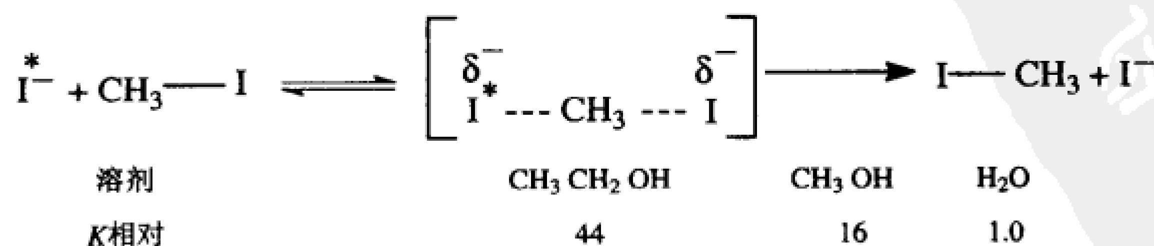
这是由于在 $S_N1$ 反应中，速率控制阶段的过渡状态的极性大于起始反应物，极性较大的溶剂能更多地溶剂化过渡态，使过渡态能量下降更多，从而降低了活化能，使反应得到加速。因而如水、甲酸等高极性的质子性溶剂有利于 $S_N1$ 反应。




而对于 $S_N2$ 反应，存在多种情况。当亲核试剂是某负离子时（$R\text{-}X + Nu^-$），溶剂的极性大，对反应不利。




这是因为反应物到过渡态是电荷分散的过程，使用极性大的质子性溶剂将使 $Nu^-$ 离子溶剂化更好，降低 $Nu^-$ 的能量，而对反应过渡态的溶剂化作用却较小，这样就相对提高了反应活化能，不利于反应的进行。例如：

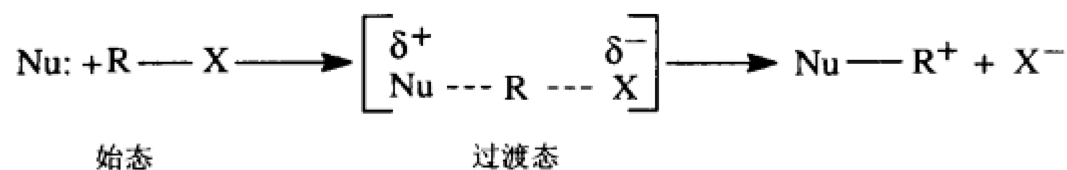



| 溶剂 | $CH_3CH_2OH$ | $CH_3OH$ | $H_2O$ |
|---|---|---|---|
| K相对 | 44 | 16 | 1.0 |

从上述二例溶剂效应可看出：若反应过渡态比起始态的电荷更明显或集中，则增加溶剂极

性有利于反应；若反应过渡态比起始态电荷更分散，则增加溶剂极性对反应不利。可推知，若过渡态与起始态相比电荷状况没有改变或改变极小，则溶剂极性对反应几乎不影响。

练习题 4.10　当 $S_N2$ 反应中的亲核试剂是中性的分子时，其反应情况如下：



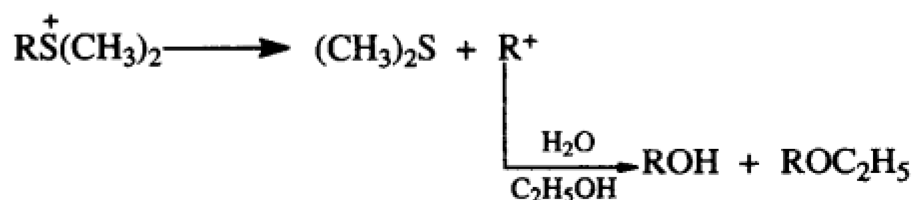

在这个反应中，增加溶剂的极性是否有利于反应?为什么?

极性的非质子溶剂（如 DMSO 等）对 $S_N1$ 反应的影响不大。这是因为在 $S_N1$ 反应中产生的碳正离子的稳定性，常可通过其本身的结构因素达到，而非质子溶剂又不能溶剂化负离子。同样，非质子性溶剂对极性过渡态的溶剂化作用也不如质子性溶剂。这些因素都使非质子性溶剂对 $S_N1$ 反应影响不大。

练习题 4.11　写出下列反应中过渡态的结构并预测增加溶剂极性对下列反应速率的影响：

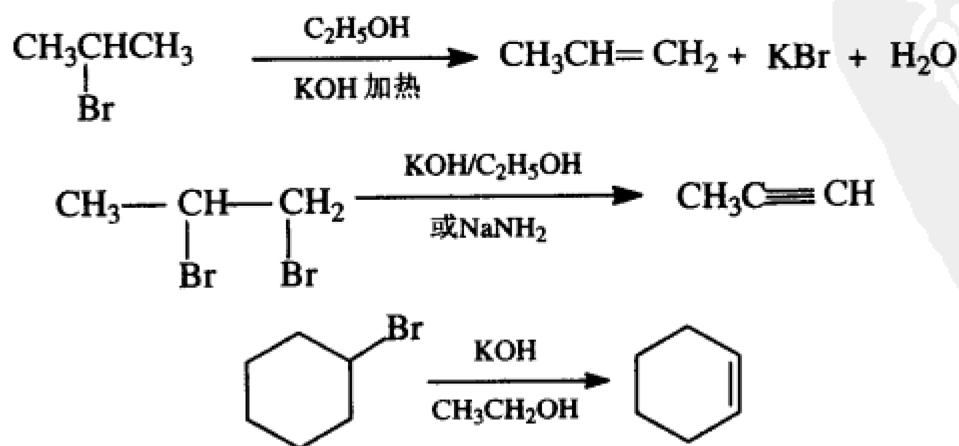


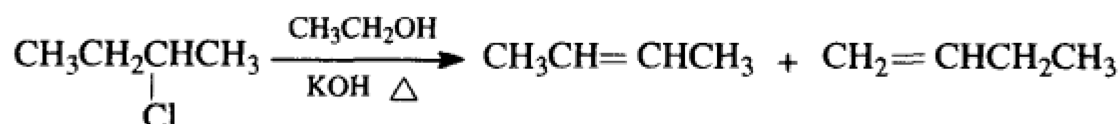

（2）烷基二甲基锍离子和在溶剂中发生 $S_N1$ 反应：




## （二）消除反应

卤代烷的另一类重要的反应是在碱性条件下消除卤化氢而生成烯烃。这个反应是伴随亲核取代反应而发生的，在一定条件下消除反应会成为主要反应，用来制备某些烯烃或炔烃。如：

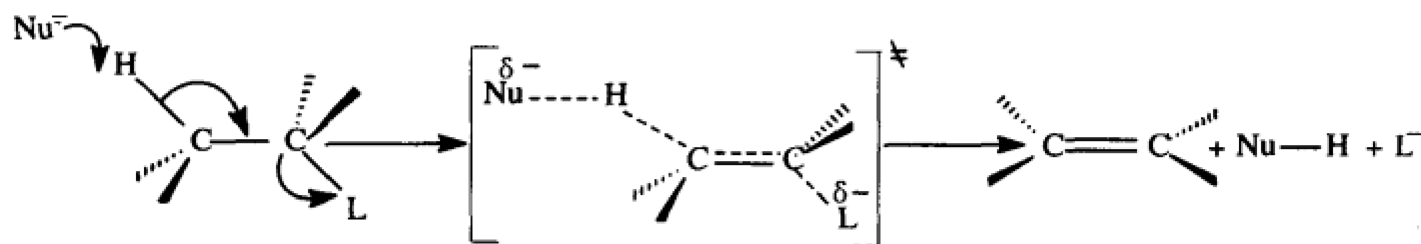





消除反应所需的条件是较强的碱（如氢氧化钠、氢氧化钾、醇钠、醇钾、氨基钠等）和极性较小的溶剂（如醇类）。

1．消除反应机理　消除反应，常用符号 E（elimination）表示，如同亲核取代反应一样，消除反应也表现出两种不同的动力学过程，相对应的在微观上具有两种不同的反应机理，称之为 E1 和 E2。

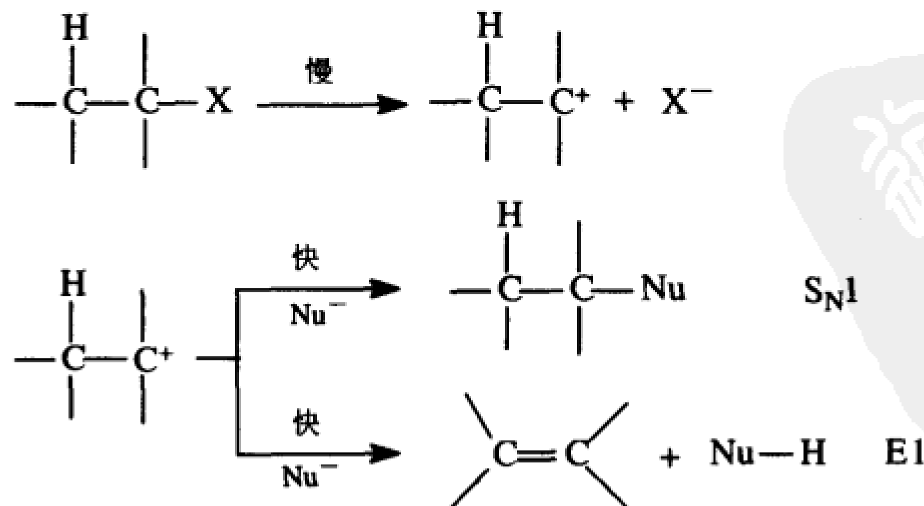
（1）E2 机理：在卤代烷消除卤化氢的 E2 消除反应中，亲核试剂（此时作为一个碱）进攻并夺取 $\beta$-碳上的氢，使 $\beta$-碳上的氢原子以质子的形式离去，同时，碳卤键拉长断裂，离去基团带着一对电子离去，从而在原 α-碳与 $\beta$-碳之间形成双键。



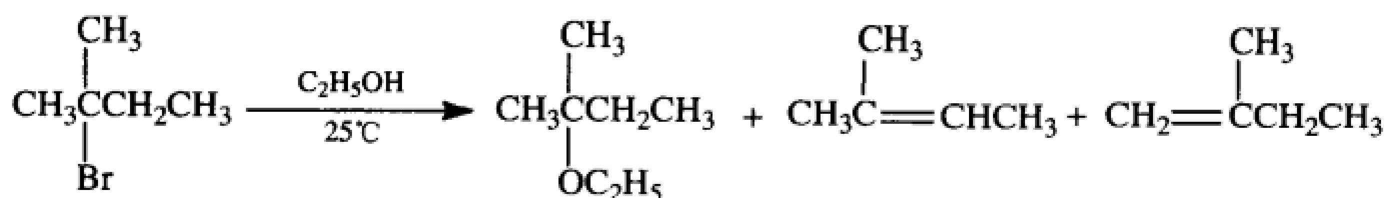

与 $S_N2$ 反应机理相似，E2 机理是一个一步协同过程。在反应能量变化曲线的最高处，是反应的过渡态。在 E2 消除的过渡态中，碳卤键和 $\beta$-碳上的碳氢键部分断裂，新的碳碳键以及碱与氢原子的键部分形成。原来由亲核试剂（碱）所携带的负电荷，分散到整个体系中。

由此可见，E2 反应与 $S_N2$ 反应有些类似，反应速率也与底物和碱两者的浓度成正比。所不同的只是，在 $S_N2$ 反应中，试剂进攻的是中心碳原子（因此称之为亲核试剂），而在 E2 消除反应中，试剂进攻的是 $\beta$-碳上的质子（因此被称为碱）。可见，$S_N2$ 反应和 E2 反应是彼此相互竞争的两个反应。

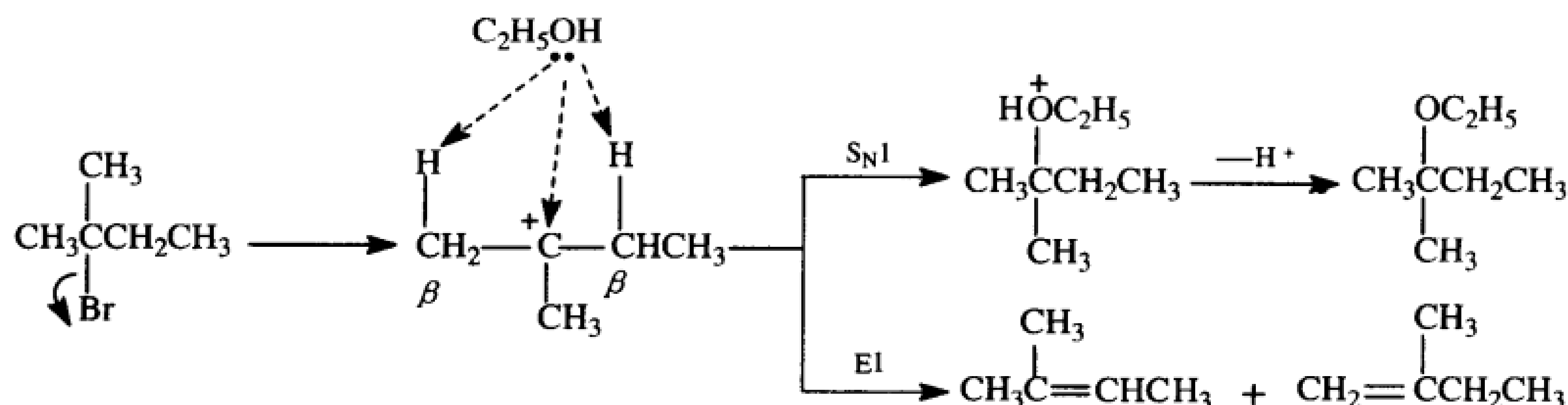
（2）E1 机理：E1 消除机理与 $S_N1$ 机理一样，也是一个二步过程，其中第一步与 $S_N1$ 反应相同，都是生成碳正离子。生成的碳正离子除可与负离子结合生成一个中性分子（亲核取代反应）外，还可以在 $\beta$-碳上失去一个氢质子，生成一个碳碳双键，这就是 E1 消除反应。同 $S_N1$ 反应一样，E1 消除反应的速率控制阶段也是在形成碳正离子这一步，过渡状况只涉及底物分子，反应速率也只与底物浓度有关，因此 E1 消除和 $S_N1$ 亲核取代也是一对相互竞争的反应。




如 2-甲基-2-溴丁烷在乙醇中反应得 2-甲基-2-乙氧基丁烷和 2-甲基-2-丁烯以及 2-甲基-1-丁烯。取代和消除产物的比例为 64：36。

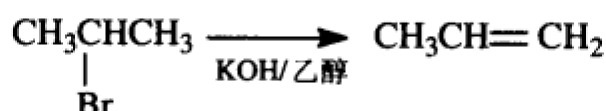


很明显，反应经碳正离子中间体。如 $C_2H_5OH$ 进攻带正电荷的碳原子，发生 $S_N1$ 取代反应。如夺取 $\beta$-碳上的氢，发生 E1 反应生成消除产物。

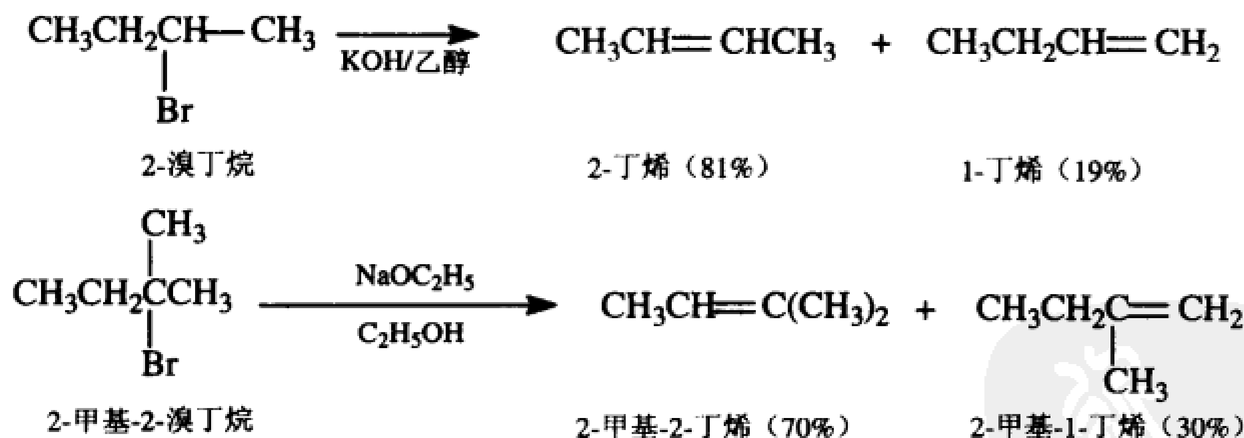


在取代反应与消除反应的竞争中，对于一个给定的具体的反应条件，哪一类反应占优势，与离去基团、试剂、溶剂、温度等条件都有关系。这将在第六章详细讨论。

2. 消除反应的取向　卤代烷在发生消除反应时，如果只有一种 $\beta$-碳原子，则仅产生单一的产物。例如，2-溴丙烷在氢氧化钾醇溶液中加热生成丙烯：



但当卤代烷结构中存在二种以上的 $\beta$-碳原子时，消除生成烯烃时就会产生双键在不同位置的产物的混合物。例如，2-溴丁烷消除时，由于具有两种可能被消除的 $\beta$-氢，反应产物为 2-丁烯（主要产物）和 1-丁烯的混合物。2-甲基-2-溴丁烷的消除产物也是混合物。



大量实验证明，当分子中存在两种可消除的 $\beta$-氢时，优先的产物是双键碳上连有较多烷基的烯烃。这种现象首先在 1875 年被俄国化学家扎衣采夫（A.Saytzeff）发现，因此称为扎衣采夫规则。此规则的另一种叙述是：如果有两种以上的 $\beta$氢，则在发生消除反应时，优势的产物是在连有氢原子较少的 $\beta$-碳上消除一个氢原子。

**扎衣采夫**（**A.M.Zaitsev**，1841-1910）与同时代的俄罗斯科学家不同，扎衣采夫工作的重要性在早期是不被承认的。甚至在 20 世纪 60 年代，少数有机化学教科书还不耐烦将他的名字写

在其发现的规则前面。他曾向 Kolbe 和 Wurtz 学习化学；当过布特列洛夫的助手。1866 年获得了 Ph.D 学位。1869 年，他和马尔科夫尼可夫（Markovnikov）一起工作，到 1870 年，札衣采夫已经制定了独自的研究计划，这个计划吸引了俄国许多最出色的年轻化学家。札衣采夫是一个富有成果的科学家，砜的发现及内酯的首次合成给他带来了荣誉，但是给他带来不朽的名声的是他在 1875 年在 *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 上发表的论文。这是一篇在有机化学教科书中经常被提及的论文。在 1885 年，他成为科学院的通讯会员，1903 年，他成为基辅大学学院的荣誉成员。在他一生的后期，连续两届任俄罗斯物理化学学会的主席。

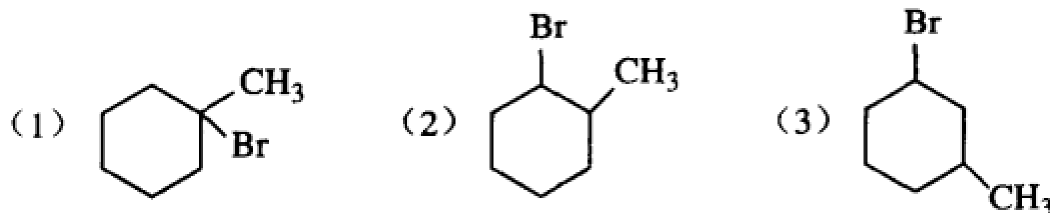
消除反应的这种取向的规律与烯烃的稳定性有关。不同结构的烯烃分子所具有的内能是不同的，其规律是：在双键碳原子上连有的烷基越多烯烃就越稳定（详见第六章五）。



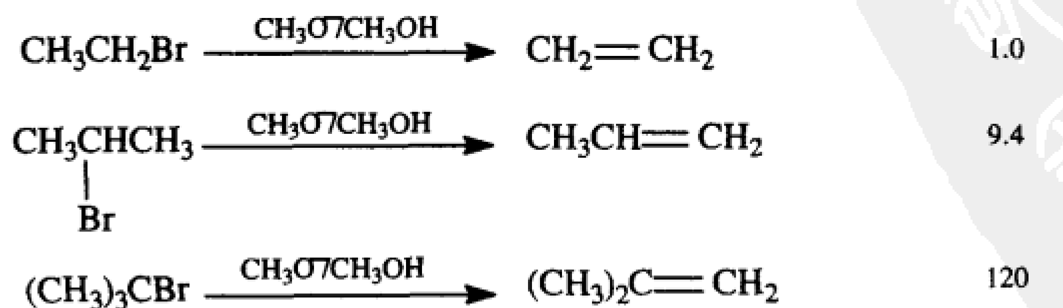
$$R_2C=CR_2>R_2C=CHR>R_2C=CH_2>RCH=CHR>RCH=CH_2>CH_2=CH_2$$

E2 消除反应的过渡态是介于卤代烷和烯烃之间的中间状态，已经具有了一定程度的双键的性质。原来单键碳原子的 $sp^3$ 杂化轨道此时处于 $sp^3$ 和 $sp^2$ 轨道之间，两个碳原子之间已有某些 $\pi$ 键特性，亦即已具有较多的烯烃特征（见第六章文及图 6-13）。上述烷基稳定烯烃的作用，同样会影响到卤代烷消除反应的过渡态，因而生成的烯烃越是稳定，其过渡态就越稳定，生成时所需活化能也就越低，反应速率就越快。实际上，扎衣采夫规则可归纳为：越是稳定的烯烃越易生成。这个规则对 E1 消除反应同样适用。因为在 E1 消除中，同样存在何种烯烃稳定的问题。

练习题 4.12　试写出下列溴化物在发生 E2 消除反应中的产物（标出主、次）




3. 消除反应中卤代烷的活性　无论对于 E1 还是 E2 的机理，卤代烷消除反应的活性顺序均为叔＞仲＞伯。对于 E1 反应，是因为叔卤代烷产生的碳正离子最稳定，因此其活性最高。而对于 E2 反应，是由于叔卤代烷消除后更易生成烷基取代较多的烯烃，所以同样是叔卤代烷最易发生消除反应。例如：




此外，卤代烷的 E2 消除反应还常受立体化学控制，此将在烯烃一章中讨论。

对于指定结构的卤代烷在消除反应中以 E1 还是 E2 机理进行，与反应条件密切有关，尤其

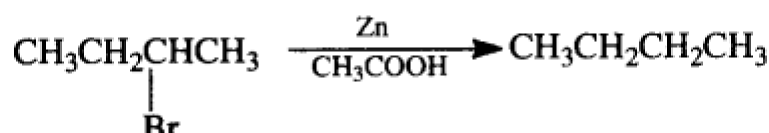
是碱的强度和浓度。在稀碱或弱碱条件下（如溶剂本身），仲和叔卤代烷易发生 E1 消除；但在浓的强碱及低极性溶剂中，它们可从 E1 转成 E2。1°卤代烷由于不易产生碳正离子，E1 反应十分困难，在浓的强碱存在下，E2 反应速度也很慢。

### （三）还原反应

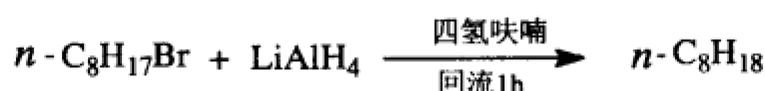
卤代烷可以经过多种途径还原为烷烃。催化氢化是还原方法之一。由于反应是断裂碳卤键，并在碳原子和卤素原子上各加一个氢原子，因此也称为氢解。



某些金属（如锌）在醋酸等酸性条件下，也能还原卤代烷，反应中金属提供电子，酸提供质子。

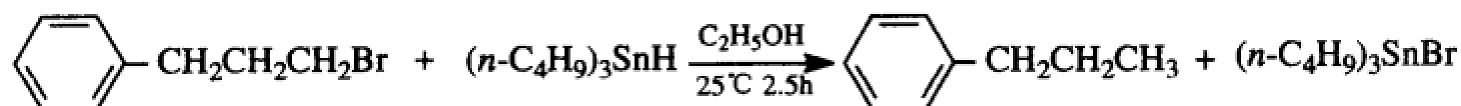


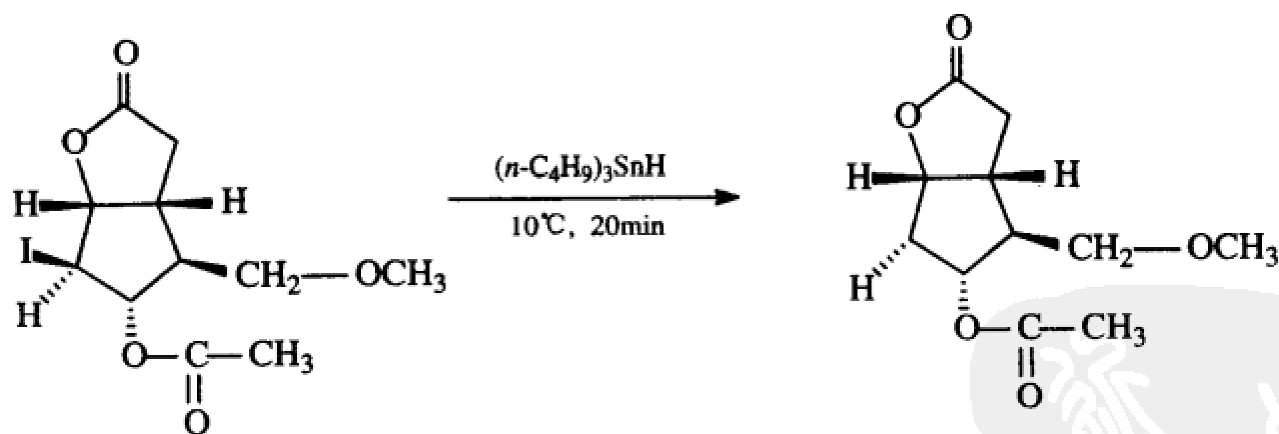
氢化锂铝（$LiAlH_4$）是提供氢负离子的还原剂。氢负离子对卤代烷进行 $S_N2$ 反应，置换卤素得到烷烃。氢化锂铝是一种灰白色固体，对水特别敏感，遇水即分解，放出氢气，反应剧烈，因此反应需在无水条件下进行。





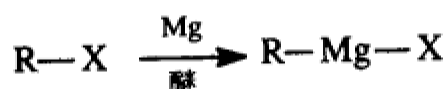
氢化三正丁基锡是另一种还原剂，其还原过程为自由基反应。此还原剂的优点是不与碳氧双键反应。例如在下列例子中，两个酯基都不受影响。若用氢化锂铝，则酯基将同时被还原：





### （四）有机金属化合物的生成

卤代烷也能与某些金属反应，形成含有碳-金属价键的有机金属化合物。其中，卤代烷与金属镁反应生成的有机镁化合物被称为格林雅（Grignard）试剂，简称格氏试剂。格氏试剂是有机金属化合物中最重要的一类化合物，也是有机合成中非常重要的试剂之一。格氏试剂是由卤代烷与金属镁在无水乙醚中反应得到的。



**Francois Auguste Victor Grignard**（1871-1935）出生于 Cherbourg，在取得数学学位后，于 1898 年在里昂大学师从于 Barbier 攻读有机化学的 Ph.D 学位。在随同 Barbier 研究有机锌化合物的合成与应用的过程中，他发现金属镁可以在干燥的醚中与卤代烷反应，所生成的有机镁化合物具有很好的收率。这些有机镁化合物的应用是极其广泛，也是极其方便的。他将博士研究的其余时间都用于进行这类新化合物的化学研究，并在 1901 年以此完成了他的博士论文。直至现在，格氏试剂仍是最易制备的有机金属试剂。Grignard 对有机合成的贡献的重要性早就获得了承认，他于 1912 年与 Paul Sabatier（1854-1941，法国化学家）分享了诺贝尔化学奖（Grignard 常说 Barbier 作为自己的老师和顾问也应分享此奖）。Grignard 在许多方面都是幸运的，他在刚刚毕业的年龄就取得被人承认的成果，这是少见的。1910 年，他到南锡大学做化学教授，1919 年，他又回到里昂大学任教授。在第一次世界大战期间（他获得诺贝尔奖之后），Grignard 被征招服兵役，成为一名普通的下士（可能是唯一的在获得诺贝尔奖桂冠后服兵役而又没有获得军职委任状的人）受命守卫一座铁路桥。战争结束后，他又回到自己的研究中去，并于 1935 年圣诞节前 12 天逝世。

以无水乙醚作为制备格氏试剂的溶剂，是因为它可以与格氏试剂形成 Lewis 酸和 Lewis 碱的络合物而使格氏试剂稳定。

一般情况下，制备格氏试剂时开始需要稍加热，一旦反应开始，即可以放热使反应保持在乙醚的沸点温度（35℃），以维持反应的进行。

在用卤代烷合成格氏试剂时，卤代烷的反应活性是 RI＞RBr＞RCl。但由于碘代烷较贵，故在合成格氏试剂时，除甲基格氏试剂（因 $CH_3Br$ 和 $CH_3Cl$ 都是气体，使用不便）外，常用反应性适中的溴代烷。

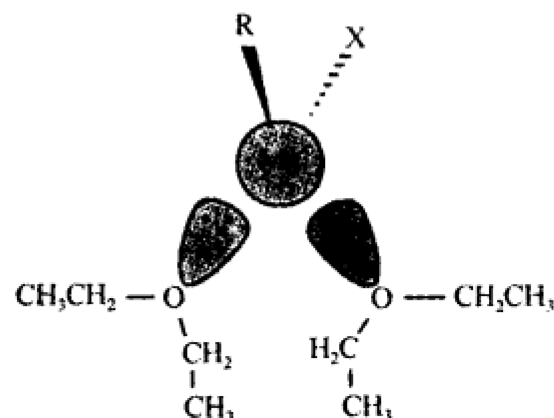
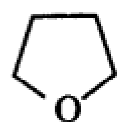


**图 4-7 乙醚对格氏试剂的络合稳定作用**

制备格氏试剂，以伯卤代烷最合适，仲卤代烷也可以，但叔卤代烷在碱金属镁的作用下，主要发生消除反应，故难以制成格氏试剂。卤代烯烃和卤代芳烃也可以制成格氏试剂，但需要较高的反应温度，这就需要用四氢呋喃（THF）来代替乙醚作为反应的溶剂，四氢呋喃的沸点为 65℃，可以加速反应的进行并与格氏试剂形成更稳定的络合物。



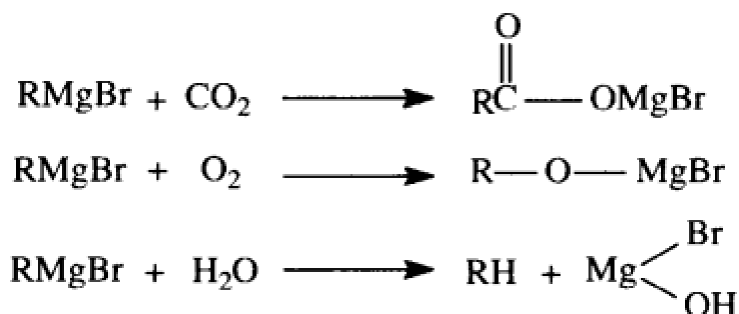
四氢呋喃



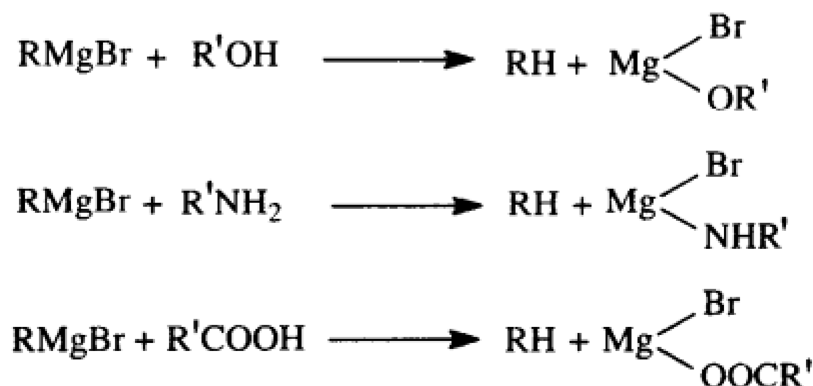

格氏试剂在溶液中存在烷基卤化镁与二烷基镁的平衡。在多数情况下，是烷基卤化镁的形式占优势，因此常以这种形式描述格氏试剂。




格氏试剂非常活泼，可以与空气中的氧、二氧化碳、水气等发生反应。因此在制备时，应注意到，除需要干燥仪器和试剂外，还应尽量避免格氏试剂与空气接触。



除此之外，格氏试剂还可以和其它含有活泼氢的化合物（如醇、胺、羧酸等）反应，使格氏试剂发生分解：



因此，在制备格氏试剂时，不能用醇等含有活泼氢的化合物做溶剂。并且，当底物分子内，在希望进行反应的部位以外，同时存在含有活泼氢的羟基、羧基等基团时，必须事先保护，否则格氏试剂将发生分解。

格氏试剂的用途在于用来形成新的碳碳键。格氏试剂具有一根极性非常大的碳镁键，其碳原子带部分负电，而金属带部分正电。



带有部分负电荷的碳原子是一个好的亲核试剂。可以与活泼的卤代烷、羰基化合物等进行亲核取代或亲核加成反应。

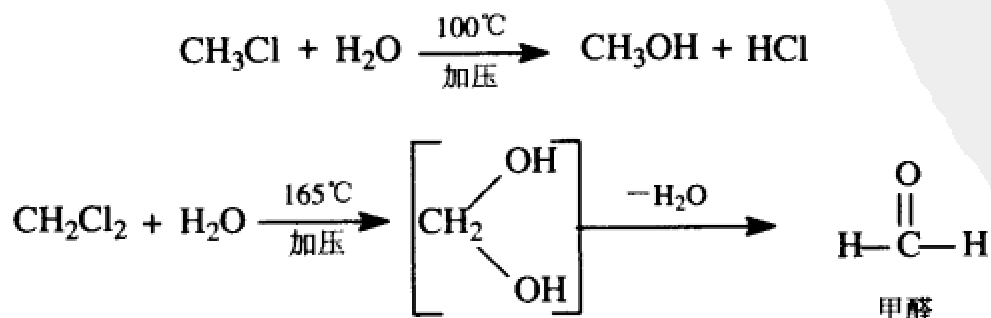


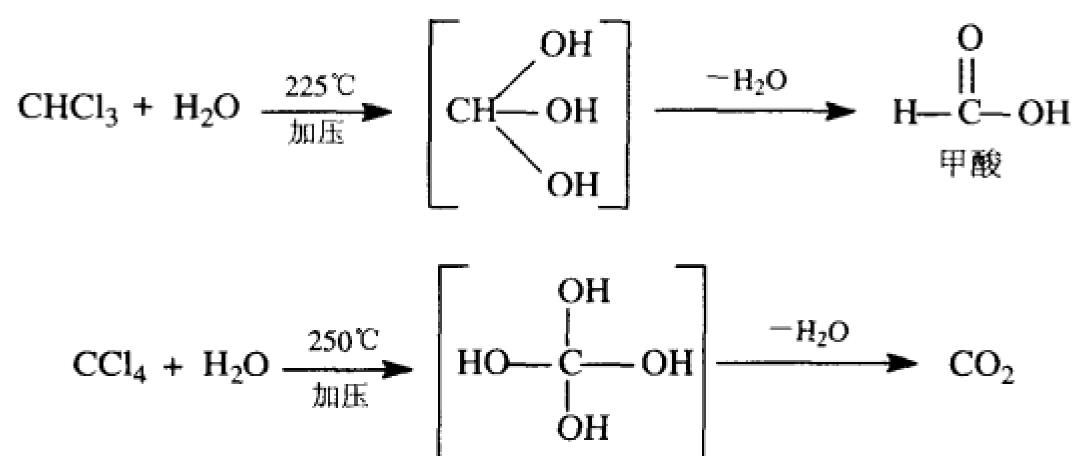
卤代烷与金属锂反应，可得烷基锂。一般在己烷中低温下制成烷基锂的己烷溶液，作为试剂使用。有机锂化合物的用途与格氏试剂十分相似，但比格氏试剂更为活泼且价格也贵。



### （五）多卤代烷与氟代烷

多卤代烷中的卤素连在不同碳原子上时，碳卤键的性质基本与单卤代烷相同。当两个或多个卤素连在同一碳原子上时，碳卤键的活性明显降低。例如：






多卤代烷与硝酸银醇溶液也都不产生卤化银。

单氟化物不太稳定，当一个碳上连有多个氟原子时稳定性大大提高。全氟代烷是非常稳定的一类化合物，如六氟乙烷在 400~500℃时也不变化，且对强酸、强氧化剂都很稳定。四氟乙烯聚合成的聚四氟乙烯是很有用的塑料，商品名为 Teflon。它具有耐酸、耐碱、耐高温和不溶于任何有机溶剂的特性，因此有许多特殊用途。如做人造血管等医用材料、实验室电磁搅拌磁心的外壳，以及炊事用具不粘底锅的内衬等。有些含氟化合物还具有特殊的生物活性，常见于多种药物之中。

（宋宏锐）

# 第五章

# 5 醇和醚

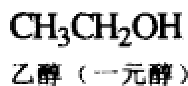
## 第一节 醇

醇（alcohol）是烃分子中的一个或多个氢原子被羟基取代生成的化合物，可用 ROH 表示。醇分子中因为有羟基的存在而具有了一些其它类化合物所没有的性质，羟基（OH，hydroxy）是醇的官能团。

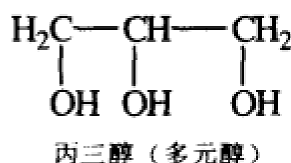
### 一、分类和命名

**（一）分类**

可从不同的角度对醇进行分类。根据分子中含羟基的数目，可以将醇分为一元醇、二元醇及多元醇。



乙醇（一元醇）



丙三醇（多元醇）

醇类化合物中的烃基可以多种多样，但羟基只能连接在饱和（$sp^3$杂化）的碳原子上。

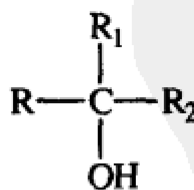
最为常见的是根据羟基所连接的碳原子的种类，将醇分为一级醇（伯醇）、二级醇（仲醇）、三级醇（叔醇）。这种分类法与醇的性质密切相关。例如：



伯醇（1°醇）
primary



仲醇（2°醇）
secondary



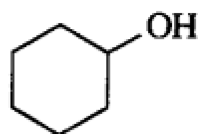
叔醇（3°醇）
tertiary

**（二）命名**

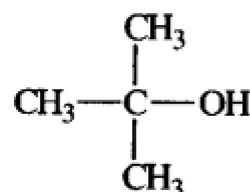
1．普通命名法　以羟基所连接的烃基名称加上一个醇字构成，英文名称是相应的烷基名称加上 alcohol。对于结构简单的醇类可采用此种命名法（可参见第二章烷烃的命名），例如：



正丁醇
butyl alcohol

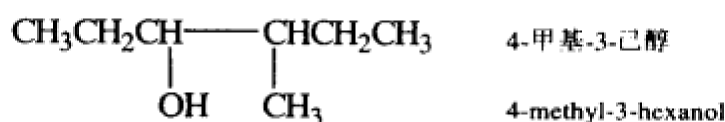


环己醇
cyclohexanyl alcohol



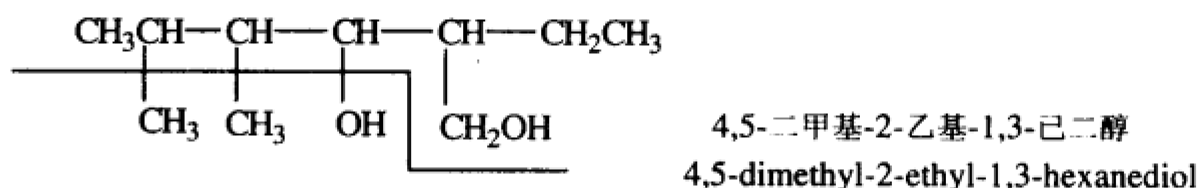
叔丁醇
*t*-butyl alcohol

2. 系统命名法　在醇的系统命名法中，选择连有羟基的碳在内的最长碳链作为主链，按碳原子数称某醇。主链从靠近羟基的一端开始编号，在某字前标出羟基的位次；支链的名称和位次写在前面。英文的名称是将相应的烷烃名称中词尾-ane 中的“e”去掉，改成“ol”。书写格式如下例所示：



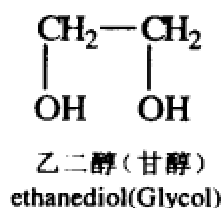
4-甲基-3-己醇
4-methyl-3-hexanol

多元醇命名时，应尽可能选择连有羟基最多的最长碳链为主链，根据其碳原子数和羟基的数目称某醇；主链的编号从邻近羟基的一端开始，将几个羟基的位置写在某字前面，例如：

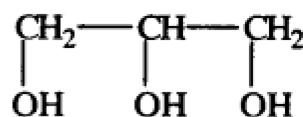


4,5-二甲基-2-乙基-1,3-己二醇
4,5-dimethyl-2-ethyl-1,3-hexanediol

如上例所示，多元醇在命名时，如果羟基的数目少于碳原子数目，则要标明各个羟基所在的位置。但是，如果羟基的数目与碳原子的数目相同时，则只要表明某某醇即可。如：

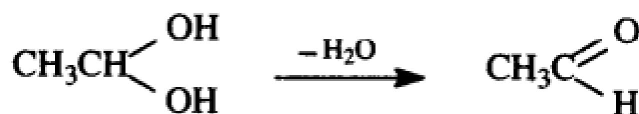


乙二醇（甘醇）
ethanediol(Glycol)



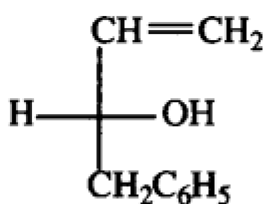
丙三醇（甘油）
propanetriol(Glycerol)

这里，有一个结构上的规律，就是当同一个碳原子上连有两个羟基时，化合物是不能稳定存在的。如下例，当两个羟基连于同碳时，将立即转变为脱水产物。

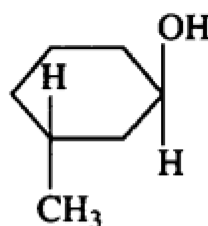


这就是说，多元醇中，每个碳原子最多只能连接一个羟基，像上面乙二醇、丙三醇的叫法并不会产生歧义。

对具有特定构型的醇，还需标明构型，例如：



(*R*)-1-苯基-3-丁烯-2-醇
(*R*)-1-phenyl-3-buten-2-ol



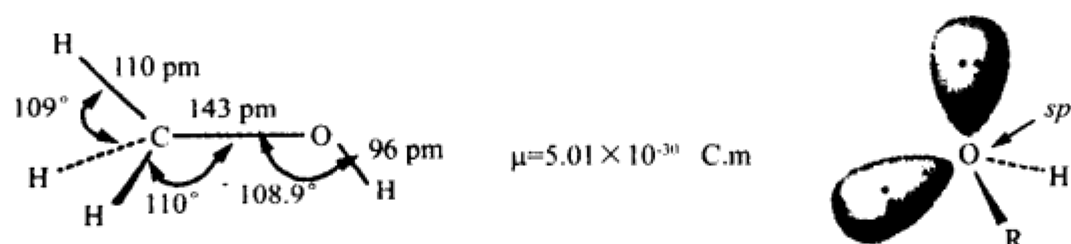
(1*R*,3*R*)-3-甲基环己醇
(1*R*,3*R*)-3-methylcyclohexanol

练习题 5.1 写出下列醇的结构
（1）新戊醇 （2）异戊醇 （3）仲戊醇 （4）环戊醇 （5）4-甲基-2-戊醇

## 二、结构和物理性质

**（一）结构**

甲醇分子中的键长、键角及偶极矩等如下所示：




因此，可以认为醇分子中的氧原子为 $sp^3$ 杂化。

**（二）物理性质**

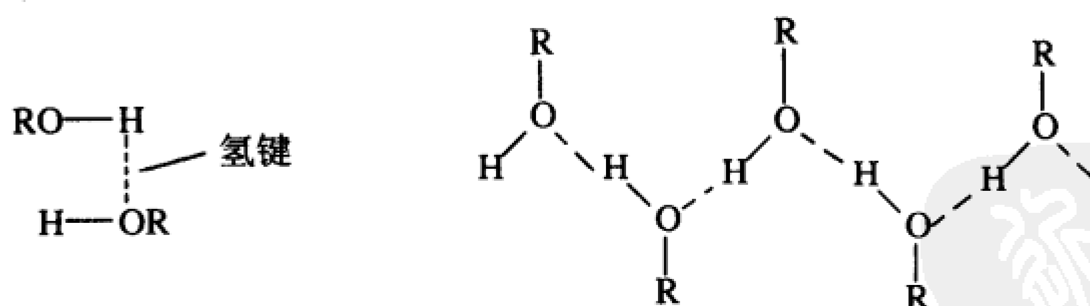
低级的一元饱和醇为无色液体，具有特殊气味；高于十一个碳原子的醇在室温下为固体，多数无臭无味。

沸点：直链饱和一元醇的沸点随碳原子数的增加而上升；碳原子数相同的醇，含支链愈多者沸点愈低。

低分子量醇的沸点比相应烷烃高得多。例如，甲醇的沸点比甲烷高 229℃，乙醇的沸点比乙烷高 167℃。随着分子量的增大，这种差距愈来愈小。例如，正十二醇与正十二烷的沸点仅差 25℃。

水溶解度：低级醇能与水混溶（例如甲醇、乙醇），随分子量增大溶解度降低（如正己醇 25℃时在水中溶解度为 0.6 克/100ml）。

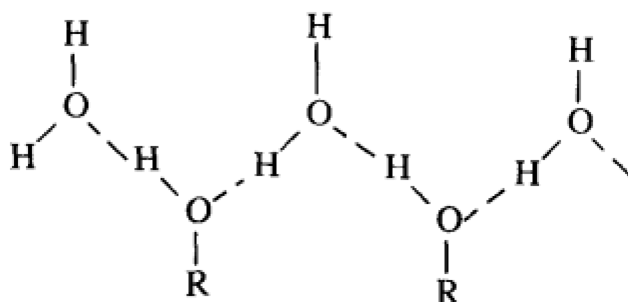
醇类化合物沸点较高的原因是因为在液态，醇分子间能通过“氢键”发生缔合。




因此，要使缔合形成的液态醇气化为单个气体分子，除要克服分子间的范德华引力外，还需要提供更多的能量去破坏“氢键”（氢键键能约为 25kJ/mol），所以醇的沸点比相应烷烃的沸点高。

但随着分子量增大，烃基增大，阻碍了“氢键”的形成；同时，羟基在分子中所占的比例降低，此时烃基的性质成为主要的方面。因此，醇分子间的氢键缔合程度减弱，而沸点也与相应烃的沸点越来越接近。

醇的较高的水溶解度同样是由于氢键作用的结果，只不过不是醇分子之间的氢键，而是醇分子与水分子间形成的“氢键”。



因此，低级醇能以任何比例与水混溶，而随着醇分子中烃基部分增大，醇分子中亲水的部分（羟基）所占的比例减小，并且醇分子与水分子间形成氢键的能力也降低，醇在水中溶解度也随之降低。

多元醇分子中羟基数目增多，与水形成氢键的部位增多，故在水中的溶解度更大。例如丙三醇（俗称甘油），不仅可以和水互溶，而且具有很强的吸湿性，能滋润皮肤，加之其对无机盐及一些药物的盐有较好的溶解性能，使得甘油在药物制剂及化妆品工业中得到广泛的应用。

一些常见醇的物理常数见表 5-1。

**表 5-1　一些常见醇的物理常数**

| 化合物 | 熔点/℃ | 沸点/℃ | 溶解度（g/100ml$H_2O$） |
|---|---|---|---|
| 甲醇 | -97.9 | 65.0 | ∞ |
| 乙醇 | -114.7 | 78.5 | ∞ |
| 正丙醇 | -126.5 | 97.4 | ∞ |
| 异丙醇 | -88.5 | 82.4 | ∞ |
| 正丁醇 | -89.5 | 117.3 | ∞ |
| 异丁醇 | -108 | 108 | 10.0 |
| 仲丁醇 | -114.7 | 99.5 | 12.5 |
| 叔丁醇 | 25.5 | 82.2 | ∞ |
| 正戊醇 | -79 | 138 | 2.2 |
| 正己醇 | -52 | 156 | 0.6 |
| 环己醇 | 25.2 | 161.1 | 3.8 |

练习题 5.2

1. 比较沸点：（1）环己烷　（2）氯代环己烷　（3）环己醇
2. 比较在水中的溶解度：（1）乙醇　（2）溴乙烷　（3）乙二醇

低级醇能与氯化钙、氯化镁等无机盐形成结晶醇配合物，它们可溶于水而不溶于有机溶剂。例如：



$CaCl_2 \cdot 4CH_3OH$　　$MgCl_2 \cdot 6CH_3OH$



$CaCl_2 \cdot 4C_2H_5OH$　　$MgCl_2 \cdot 6C_2H_5OH$

因此，醇类化合物不能用氯化镁、氯化钙作干燥剂而除去其中水。

红外光谱：醇类中的游离羟基（未形成氢键）的伸缩振动在 3650-3500cm$^{-1}$ 区间产生一个尖峰，强度不定。形成氢键后，羟基的伸缩振动吸收峰出现在 3500-3200cm$^{-1}$ 部位，峰形较宽（有时与 N–H 伸缩振动吸收峰重叠）。醇分子中的碳氧（C–O）伸缩振动吸收峰通常出现在 1260-1000cm$^{-1}$ 部位。由于伯、仲、叔三种醇类在该吸收峰上存在细微差别，故有时可根据该特征峰来确定伯、仲、叔醇。

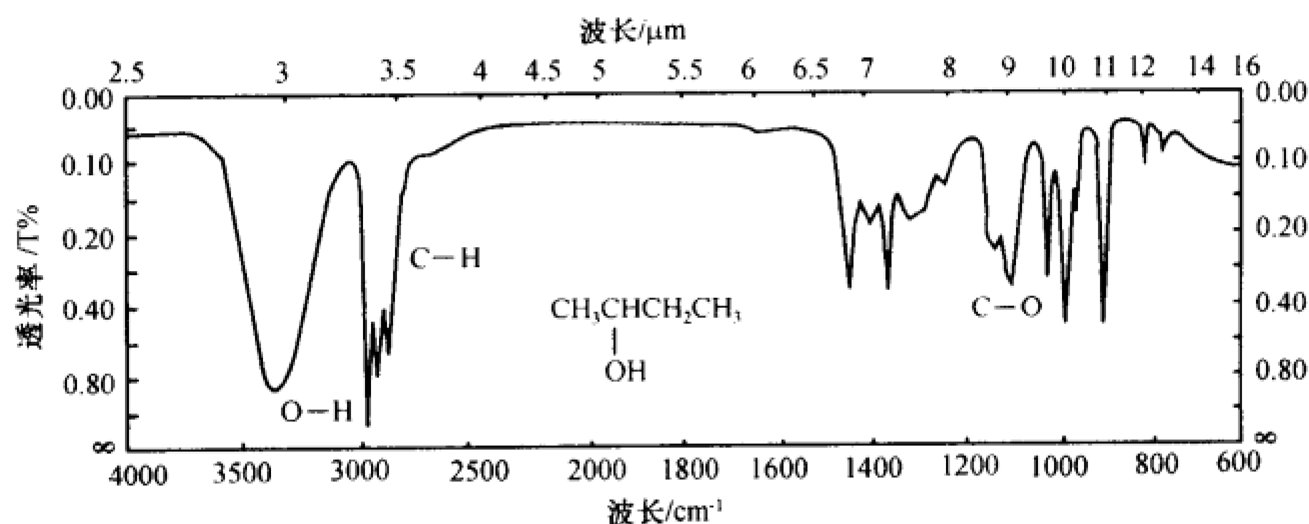



图 5-1　2-丁醇的红外光谱图

图 5-1 中 3350 及 1100cm$^{-1}$ 处分别为 O–H 及 C–O 键的伸缩振动吸收峰。

核磁共振氢谱：醇中羟基质子的化学位移值，受温度、溶剂、浓度的影响而变化，可出现在 δ 为 0.5~5.5 的范围内，这与氢键有关。氢键的形成能降低羟基质子周围的电子云密度，使质子的吸收向低场位移。当溶液被稀释（用非质子溶剂）或升高温度时，分子间形成氢键的程度减弱，质子化学位移将向高场移动。

下面是乙醇的核磁共振氢谱（图 5-2）。

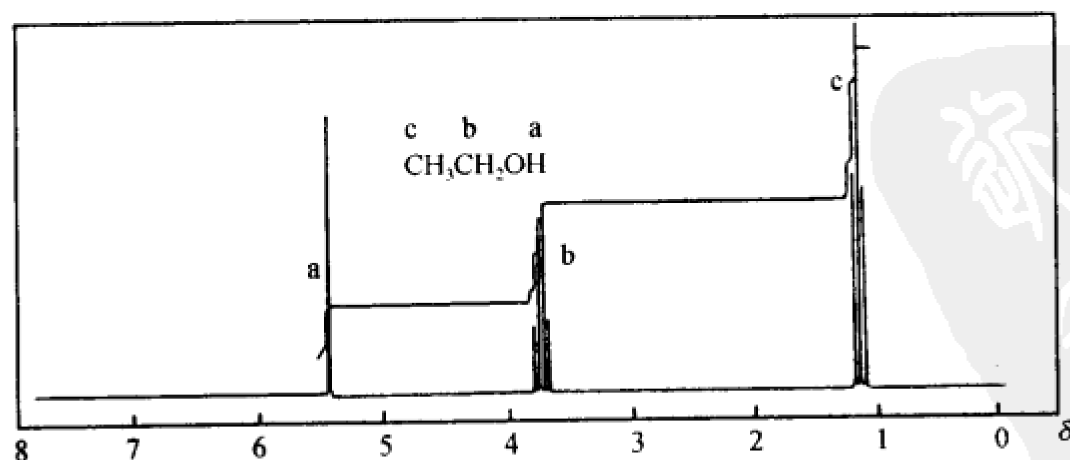



图 5-2　乙醇的 $^1$H-NMR 谱图

练习题 5.3 分子式为 $C_4H_{10}O$ 的饱和醇，其核磁共振氢谱如图 5-3，试推测该醇的结构（δ 为 2.6 是溶剂的吸收峰）。

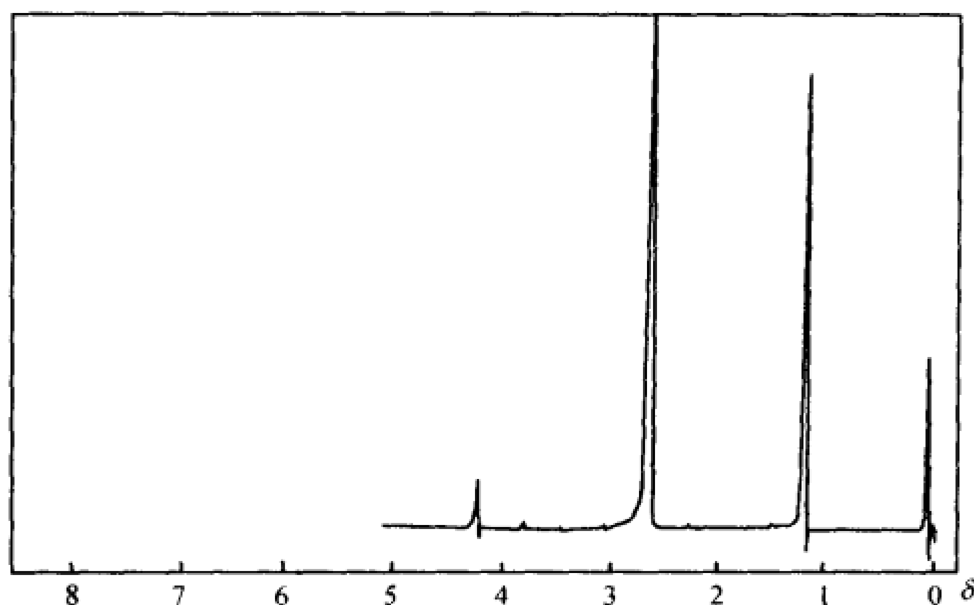



图 5-3 化合物 $C_4H_{10}O$ 的 $^1$H-NMR 谱图

## 三、化学反应

醇的化学反应主要由官能团羟基（—OH）决定。在醇分子中，存在着碳氧单键，这个碳氧单键的情况与碳卤键相似，都是极性共价键。



$$\overset{\delta^+}{C}—\overset{\delta^-}{OH}$$

其中，电负性强的氧原子是负电中心，碳原子是正电中心。这使得醇分子中的碳如同卤烃一样，都容易受到亲核试剂的进攻。因此可以判断，醇的反应类型与卤烃的反应相似，可以发生亲核取代反应与消除反应。除此之外，醇还可以发生碳氧键的氧化反应。

除此之外，醇分子中还存在氢氧键，这个氢氧键同样也是极性的。



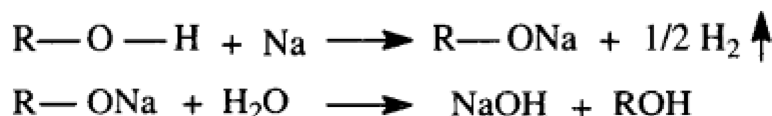
$$\overset{\delta^-}{O}—\overset{\delta^+}{H}$$

因此，有关 O—H 键断裂的反应是醇类化合物不同于卤烃的特征反应。

醇的许多性质与氧上的未共用电子对有关。此外，邻二醇有一些特殊反应。

**（一）一元醇的化学反应**

1. 醇中氧氢键（O—H）断裂的反应　醇分子中 O—H 键的极性有利于氢的离解，因此醇与水相似，氧上所连接的氢原子具有一定程度的酸性，可以与活泼金属（Na、K）反应生成醇钠（钾），并放出氢气。但比水与钠（钾）的反应要缓慢得多。



生成的醇钠可以被水破坏的事实说明醇羟基中的氢不如水分子中的氢活泼，因而醇（乙醇 $pK_a \approx 16$）是比水（$pK_a=15.7$）更弱的酸；而其共轭碱（R—ONa）的碱性比 NaOH 强。



因此，在通常情况下，醇与氢氧化钠反应的趋势很小；相反，醇钠却很容易水解成原来的醇。



工业上可以利用化学平衡的原理生产醇钠。在醇和氢氧化钠的反应体系中加入苯，使形成苯、醇、水三元共沸物（bp64.8℃）将水不断带出而打破平衡，使反应向有利于生成醇钠的方向进行。

不同类型的醇与金属钠反应时，伯醇最快，仲醇其次，叔醇最慢。这表明它们的酸性次序是：



醇作为一种弱酸，在溶液中存在下述平衡：



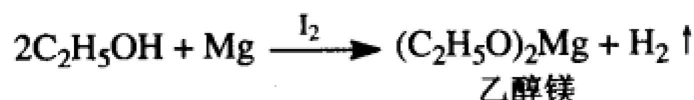
各类醇的酸性强弱是与其共轭碱烷氧负离子的稳定性密切相关的，烷氧负离子越稳定，醇的酸性就越强。

在液相中，醇的共轭碱（烷氧负离子）是溶剂化的，溶剂化作用可使烷氧负离子的稳定性增加。但各类不同的醇的溶剂化作用的程度是不同的，伯、仲、叔三种烷氧负离子（$RCH_2O^-$、$R_2CHO^-$、$R_3CO^-$），随烷基的增多而体积增大，空间位阻依次增大，因而溶剂化程度依次减小，稳定性也依次减小，因此，其共轭酸（醇）的酸性顺序为：



而烷氧负离子的碱性顺序则为：$RCH_2O^- < R_2CHO^- < R_3CO^-$

醇除了可与碱金属作用外，还可与其它活泼金属，如镁、铝等作用生成醇镁和醇铝。生成醇镁的反应需用少量碘催化。醇镁与醇钠一样，也很容易水解。





异丙醇铝 $Al[OCH(CH_3)_2]_3$ 和叔丁醇铝 $Al[OC(CH_3)_3]_3$ 在有机合成上有重要用途。异丙醇铝可用异丙醇和铝（汞齐）反应制得：



练习题 5.4 实验室中常用镁在乙醇中回流（加入少量碘）的方法来除去微量水分而制备无水乙醇，试说明其原理（用反应式）。

2. 醇中碳氧键（C—O）断裂的反应　醇分子中的碳-氧键具有较大的极性，在亲核试剂作用下的表现类似卤代烷，也易发生亲核取代和消除反应。

（1）亲核取代反应

1）与氢卤酸反应：醇与氢卤酸发生亲核取代反应，醇中羟基被卤素负离子取代而生成卤代烷：



醇的亲核取代反应一般在酸性条件下进行，这是因为，在酸性条件下羟基首先质子化，质子化之后会产生一个比羟基更好的离去基团，而使反应得以顺利进行（参见反应机理）。

醇与氢卤酸反应速度的快慢与氢卤酸的种类及醇的结构有关。

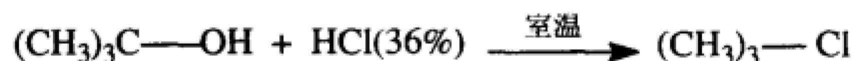
氢卤酸的相对活性是：HI ＞ HBr ＞ HCl。

这是因为卤素负离子的亲核能力是：$I^-$＞ $Br^-$＞ $Cl^-$。

由醇与氢溴酸反应制备溴代烷时，在实际工作中常用硫酸与溴化钠代替氢溴酸，例如：



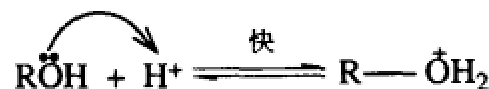
伯、仲、叔三种醇与氢卤酸的反应的相对活性是：叔醇>仲醇>伯醇。例如，叔丁醇与浓盐酸在室温下即可反应，而伯醇与盐酸反应时，除加热外，还要用 $ZnCl_2$ 作催化剂。



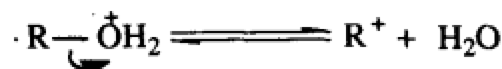


浓盐酸与无水氯化锌配成的溶液称为卢卡斯（Lucas）试剂。可以用醇与卢卡斯试剂反应来制备氯代烷。

在一般情况下，叔醇、仲醇及少部分伯醇的亲核取代反应是按 $S_N1$ 机理进行的。首先，醇在酸性条件下，氧原子上的未共用电子对结合一个质子，形成质子化的醇：



这个质子化了的醇有着更好的离去基团（$H_2O$），比醇本身的离去基团（$OH^-$）更易离去，因此在溶剂等条件的作用下，发生碳氧键的断裂，从而生成碳正离子：

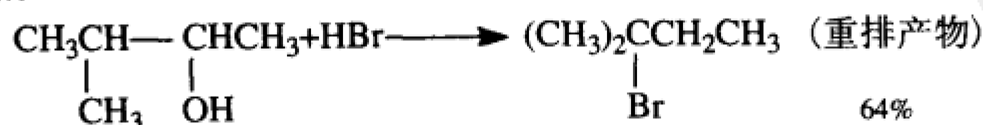


一旦形成碳正离子后，就会表现出碳正离子所具有的一系列的性质，其中包括与一个负离子的结合。

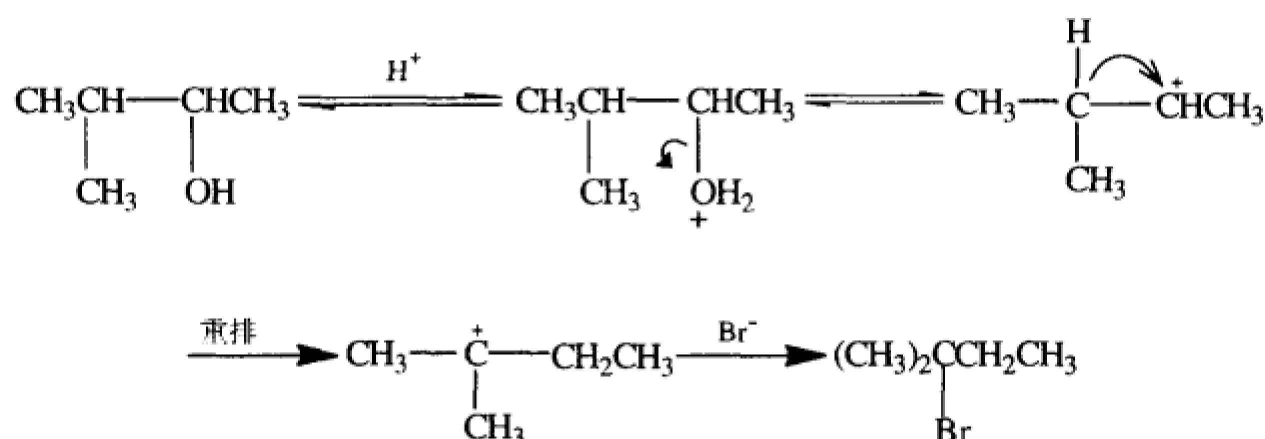


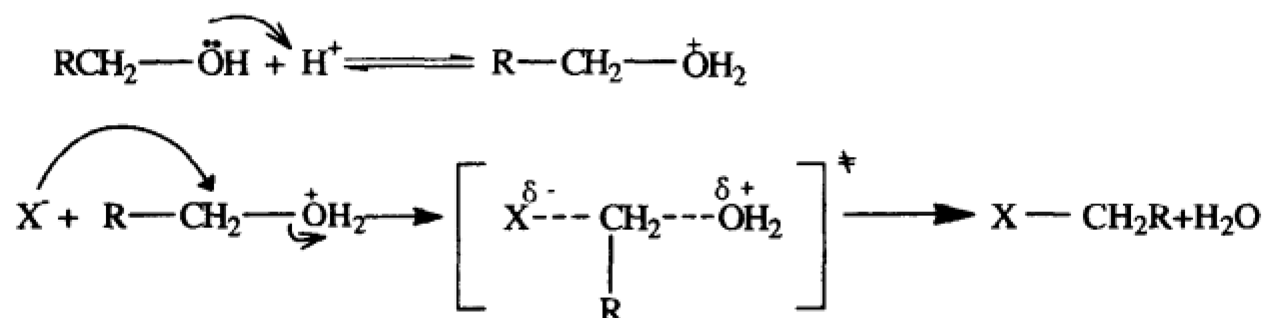
从以上的反应机理可以看出，与卤代烷的 $S_N1$ 机理类似，反应中有活性中间体碳正离子生成，正因为如此，反应的活性顺序就是相应碳正离子的稳定性顺序。

同时，由于碳正离子的存在，故可能有重排产物生成，特别是 $\beta$-碳上有支链的醇，重排倾向比较突出。例如：



其机理如下：





醇的亲核取代反应除上述机理外，大多数的伯醇的亲核取代反应是按 $S_N2$ 机理进行：

$$RCH_2—\ddot{O}H + H^+ \rightleftharpoons R—CH_2—\overset{+}{O}H_2$$

$$X^- + R—CH_2—\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow \left[\overset{\delta-}{X}\cdots \underset{R}{CH_2}\cdots \overset{\delta+}{O}H_2\right]^{\neq} \longrightarrow X—CH_2R+H_2O$$

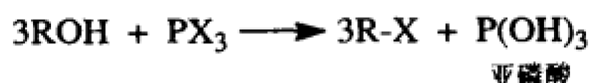
与卤代烷的 $S_N2$ 反应一样，过渡态的拥挤程度决定了反应的难易，因为伯醇比甲醇的反应过渡态更为拥挤，所以反应活性为：伯醇＜甲醇。

正如上述卢卡斯试验的结果所表明，醇的亲核取代反应的活性顺序可以总结为：叔醇＞仲醇＞伯醇＞甲醇。

伯醇的亲核取代反应一般不发生重排，这也是伯醇的亲核取代经历了 $S_N2$ 机理的证据。但当 $\beta$-碳原子上有侧链时，亲核试剂从背后进攻的位阻增大，不利于亲核试剂进攻中心碳原子。也不利于 $S_N2$ 过渡态的形成。因此，一些伯醇也可能按 $S_N1$ 机理发生反应。例如：新戊醇虽然是伯醇，但反应后会得到重排产物。

> 练习题 5.5
> （1）写出新戊醇与氢溴酸反应的产物，并写出反应的机理。
> （2）由于新戊基正离子非常容易重排，新戊基氯不能从新戊醇制备。那么怎样才能制备新戊基氯？

2）与卤化磷反应：醇与卤化磷反应生成卤代烃，是制备卤代烃的常用方法。



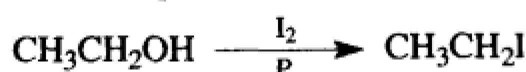
$$3ROH + PX_3 \longrightarrow 3R\text{-}X + \underset{\text{亚磷酸}}{P(OH)_3}$$

在实际工作中，三溴化磷或三碘化磷常用红磷与溴或碘作用而产生：



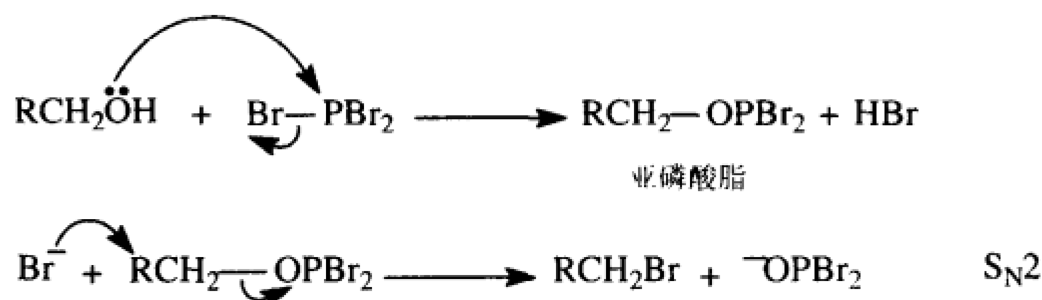
$$2P + 3X_2 \longrightarrow 2PX_3 \quad X=Br, I$$

*例如：*

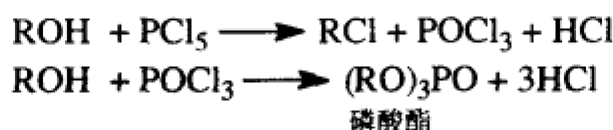


$$CH_3CH_2OH \xrightarrow[P]{I_2} CH_3CH_2I$$

该反应的可能的机理如下：



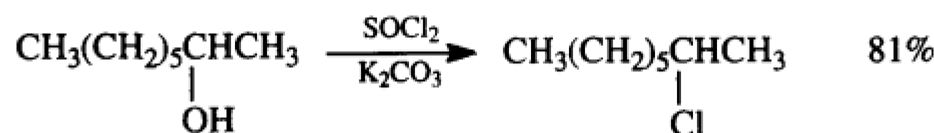

醇与 $PX_5$ 可发生类似的反应，但与 $PCl_5$ 反应时，因副产物磷酸酯较多，进行产物分离时比较困难，所以不是制备氯代烃的好方法。



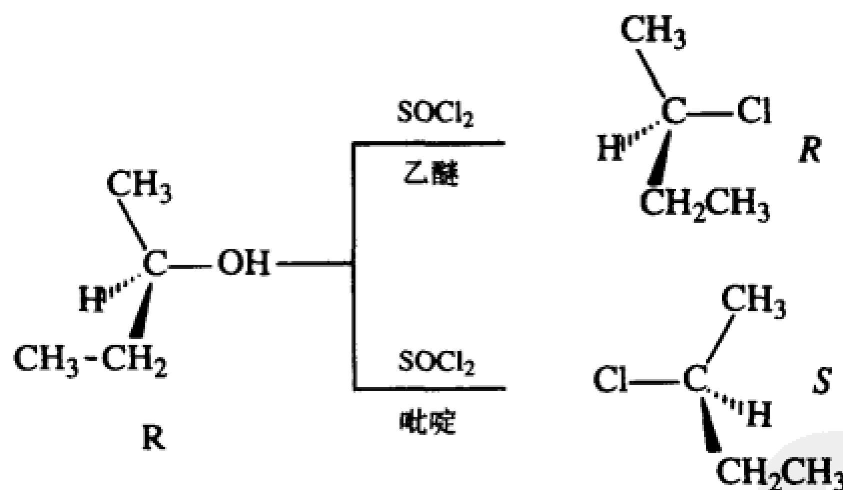

3）醇与氯化亚砜反应：由醇制备氯代烃的最常用的试剂是氯化亚砜（$SOCl_2$）。



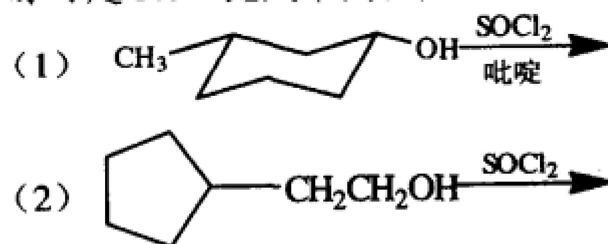

在此反应中，产物中除氯代烷外，其余两个都是气体，产物较易分离提纯。该反应的另一个特点是不会生成重排产物，因此常用于在实验室中由醇制备氯代烷。如：




醇与 $SOCl_2$ 反应的立体化学特征与反应条件有关：当与羟基相连的碳原子有手性时，产物中手性碳的构型保持。如果在醇与 $SOCl_2$ 混合液中加入吡啶，则得到构型转化的产物。例如：

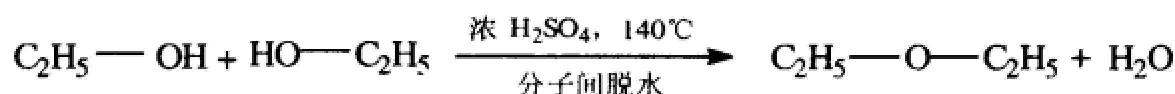



练习题 5.6 完成下列反应：

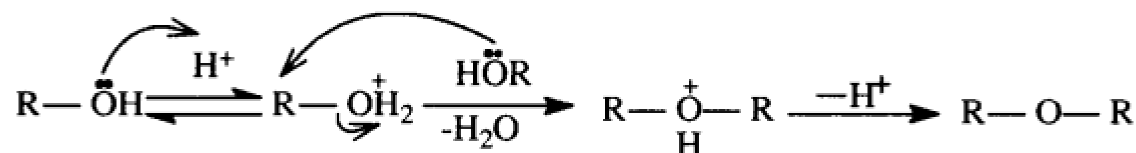
（1）


（2）环戊基—$CH_2CH_2OH \xrightarrow{SOCl_2}$

（2）成醚反应：两分子醇间可以共同脱一分子水而生成醚，例如：



这类成醚反应实际上也是一种亲核取代反应。伯醇分子间的脱水反应按 $S_N2$ 机理进行：

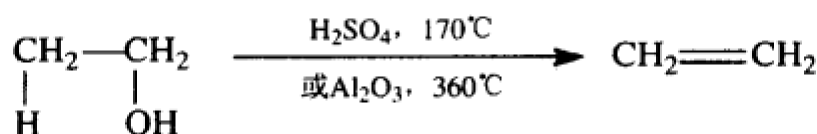


若是叔醇，则在酸性条件下，主要生成碳正离子，然后生成一系列的产物，而很难得到醚。

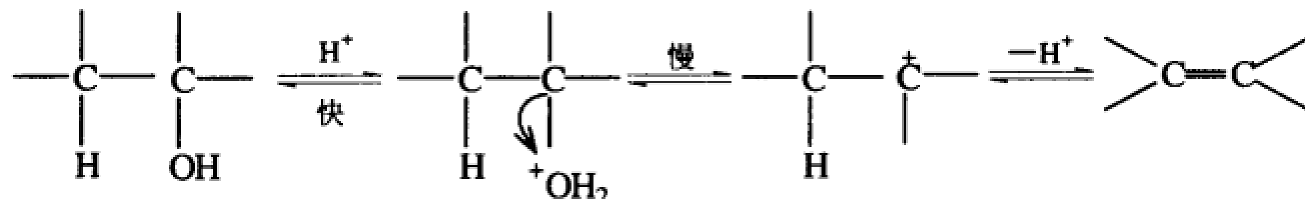
这个生成醚的方法可以用于制备两个烃基都相同的醚（见本章第二节）。如用两个不同的醇去共同反应，将得到较复杂的交叉脱水的产物，没有实际应用的意义。

练习题 5.7　3，3-二甲基-2-丁醇在磷酸存在下进行分子内脱水反应，试写出所有可能的烯及其过程。

（3）消除反应：除上述的两分子醇可以脱去一分子水成醚之外，醇在脱水剂硫酸、氧化铝等存在下加热可发生分子内脱水反应。



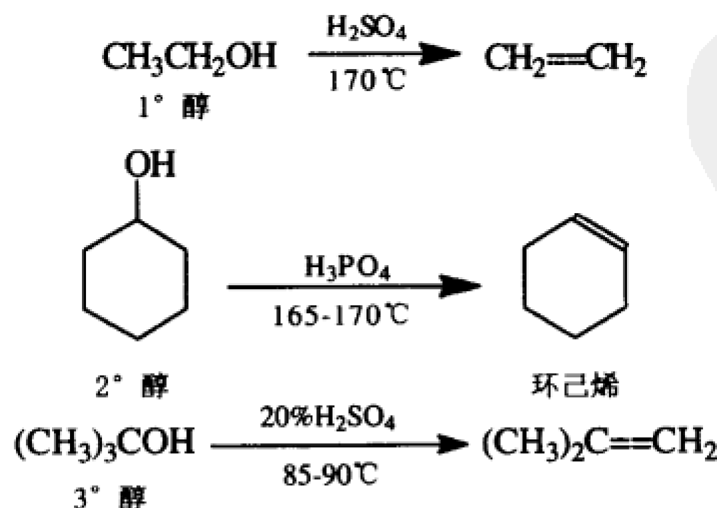
醇在酸催化下的消除反应一般是遵从 E1 机理。



醇消除的难易程度，主要取决于中间体碳正离子的稳定性。因为碳正离子的稳定性是：3°＞2°＞1°，所以醇的脱水活性次序是：

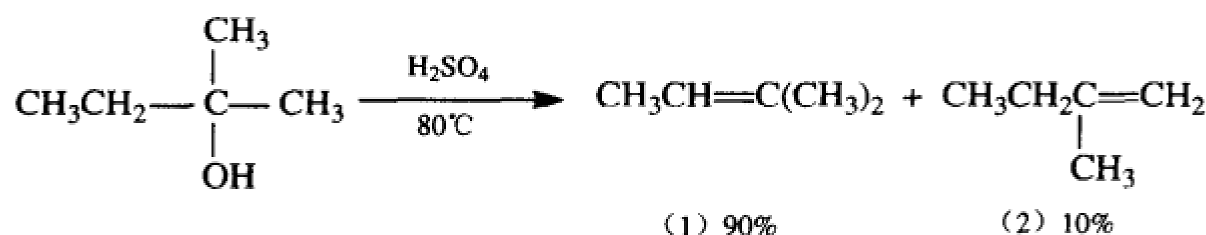


例如：

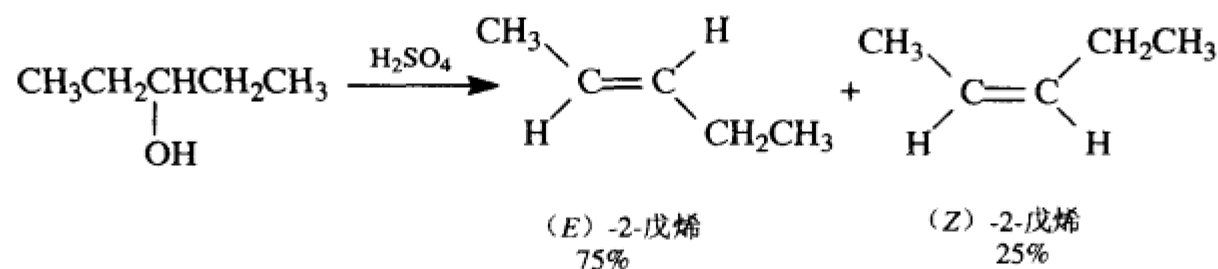


醇的脱水反应同样遵守扎依采夫规则，当分子中有不止一种β-氢原子时，主要产物为双键碳上连有烷基较多的烯烃，即稳定的烯烃为主要产物。

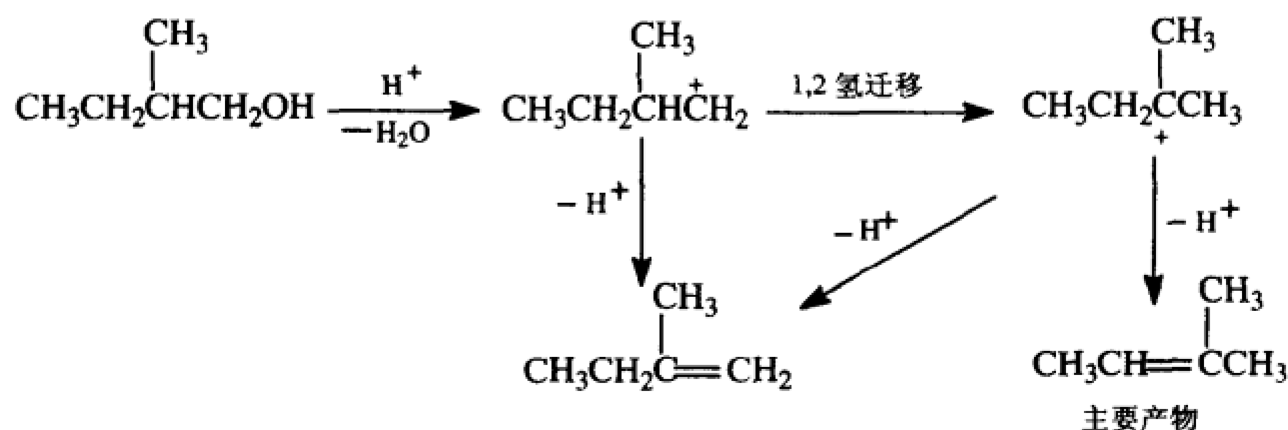
例如：

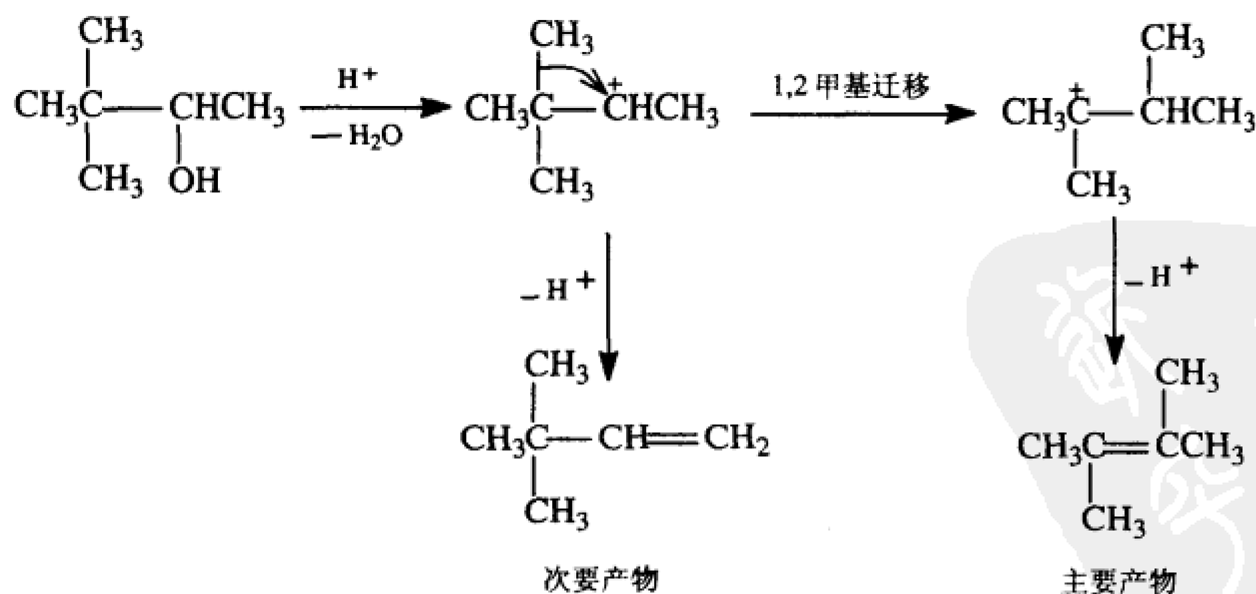


当主要产物有顺反异构体时，常以反式异构体为主（烯的稳定性是反式>顺式），例如：

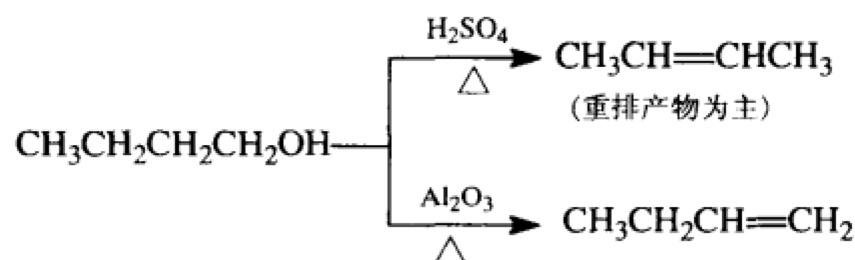


由于醇的脱水反应经碳正离子中间体而完成，因此可能有重排产物生成。例如下列醇的脱水反应以重排产物为主。

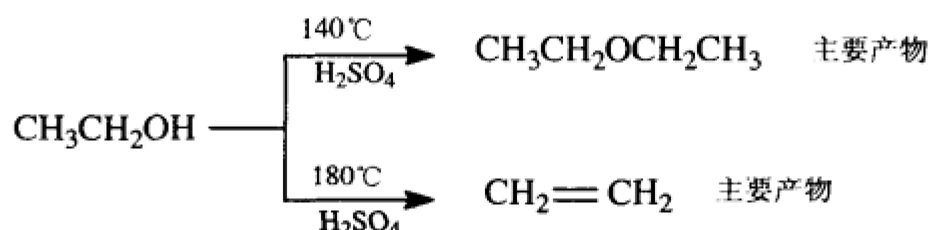




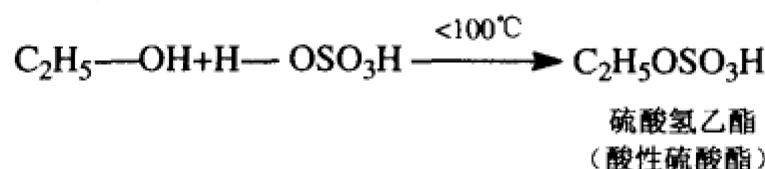
但醇在 $Al_2O_3$ 作用下的脱水反应，不发生重排，例如：

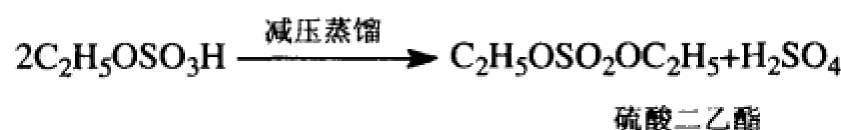


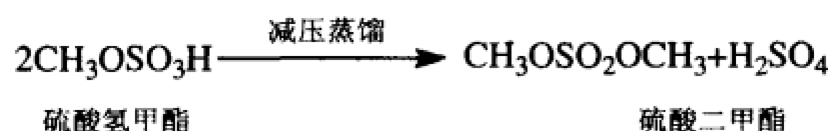

醇在酸性条件下加热，是发生分子间的亲核取代反应生成醚还是发生分子内的消除反应生成烯烃，体现了亲核取代反应与消除反应的竞争。这与醇的结构以及反应的条件都有关。叔醇主要得到消除反应的产物，很难得到醚。在同样条件下，伯醇得到醚的比例就要高得多。另外，高温有利于发生消除反应生成烯烃，较低温度则主要生成醚。这些基本的规律不仅对于卤代烷的亲核取代反应与消除反应的竞争是适用的，对于醇的亲核取代与消除的竞争也是正确的。



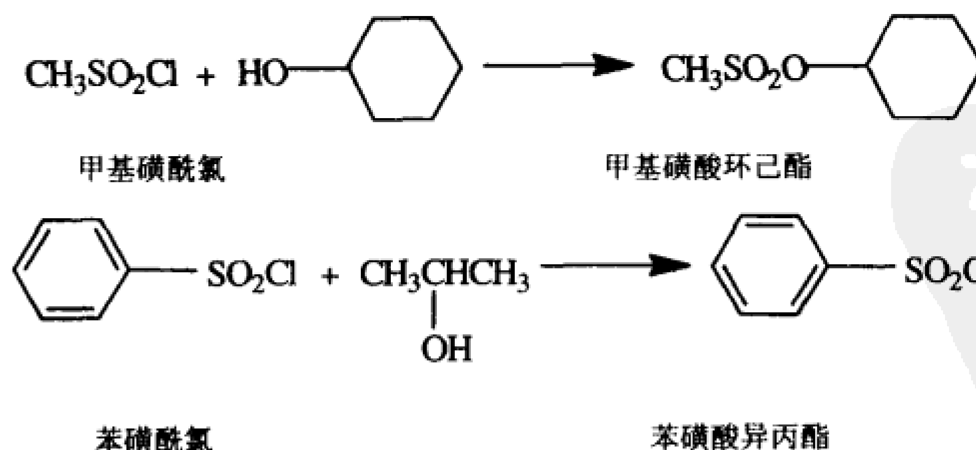

（4）生成酯的反应　醇与含氧无机酸作用可生成相应的酯（与有机酸作用生成酯的反应将在第十一章中讨论）。这些酯中有的是有机合成中的重要试剂，有的是药物。例如：



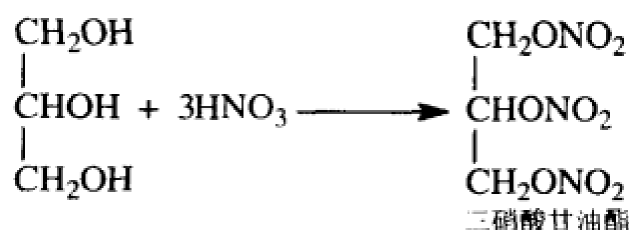




硫酸二甲酯和硫酸二乙酯是有机合成中常用的甲基化剂和乙基化剂。但硫酸二甲酯对呼吸器官和皮肤有强烈的刺激作用，使用时应在通风柜中进行。再如：

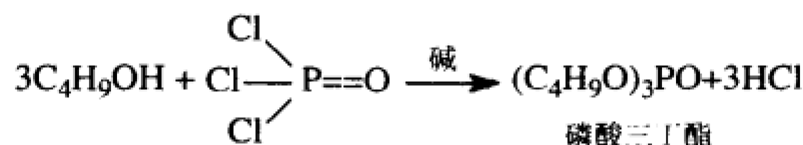



醇与烷基磺酰氯或苯磺酰氯生成烷基磺酸酯或苯磺酸酯。这些磺酸酯是有机合成中的重要试剂，磺酰氧基是一个非常好的离去基团，醇生成磺酸酯后，更易接受亲核试剂的进攻，易于被取代。醇还可以与硝酸成酯：



多元硝酸酯遇热会爆炸，可作为炸药。

磷酸酯也是一类重要的化合物，常用作萃取剂、增塑剂和杀虫剂。生物体内具有生物能源库功能的三磷酸腺苷（ATP）以及遗传物质基础的 DNA 中，均有磷酸酯结构。由于磷酸的酸性较硫酸、硝酸弱，故不易与醇直接成酯，而是由醇与 $POCl_3$ 作用制得。

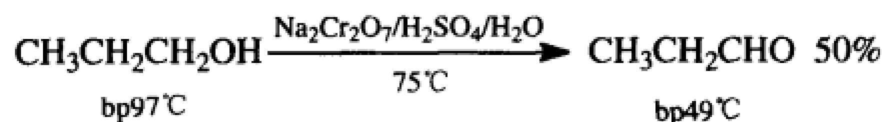


3. 氧化和脱氢反应　醇可以被多种氧化剂氧化。醇的结构不同、氧化剂不同，氧化产物也各异。

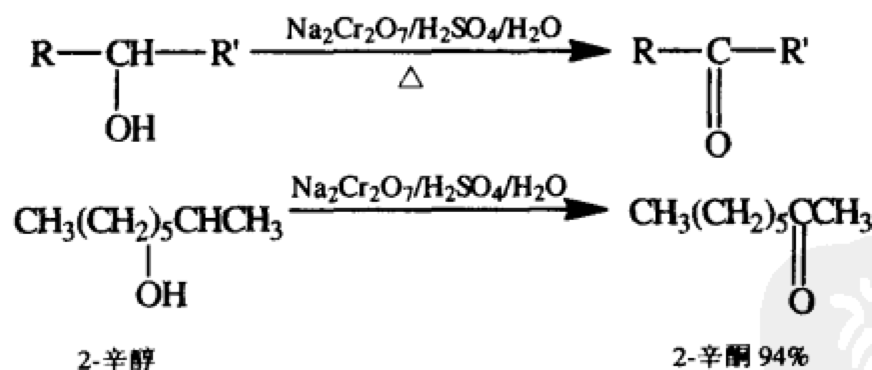
（1）被 $K_2Cr_2O_7$-$H_2SO_4$ 或 $KMnO_4$ 氧化　伯醇首先被氧化成醛，醛比醇更易被氧化，最后生成羧酸。



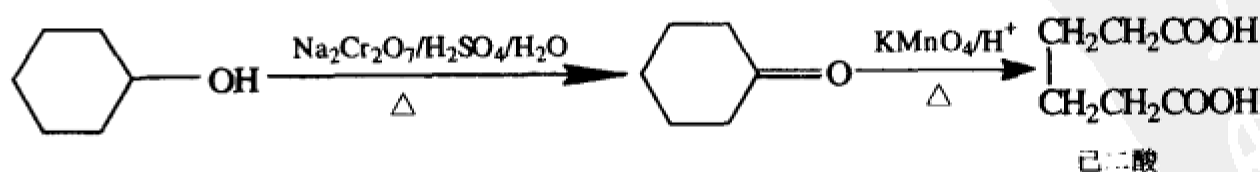
若想用该类氧化剂从伯醇制备醛，则必须将生成的醛立即从反应体系中蒸出，以防其被继续氧化。这只能限于产物醛的沸点比原料醇的沸点低的情况。但一般收率较低，使应用受到限制。



仲醇氧化成酮。酮较稳定，在同样条件下不易继续被氧化。

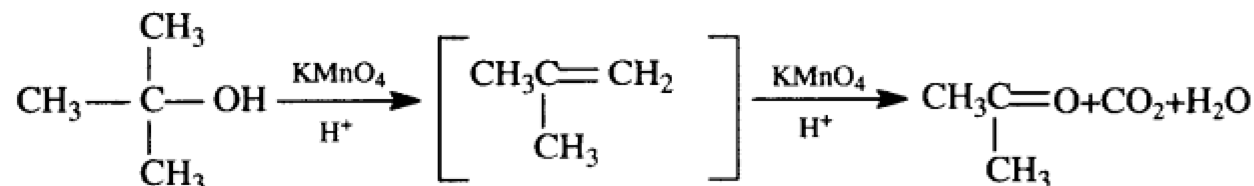


但当用氧化性更强的氧化剂（如高锰酸钾）且条件较剧烈时，酮亦可继续被氧化，且发生碳碳键断裂。例如：



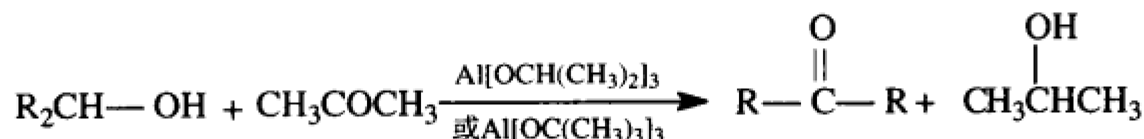
叔醇用 $Na_2Cr_2O_7$ 作氧化剂时，不易被氧化。

醇的氧化反应，可能与 α-H 有关。叔醇因无 α-H，所以很难被氧化。但用氧化性强的氧化剂时，例如酸性高锰酸钾，则先脱水成烯，烯再被氧化而发生碳碳键的断裂。例如：

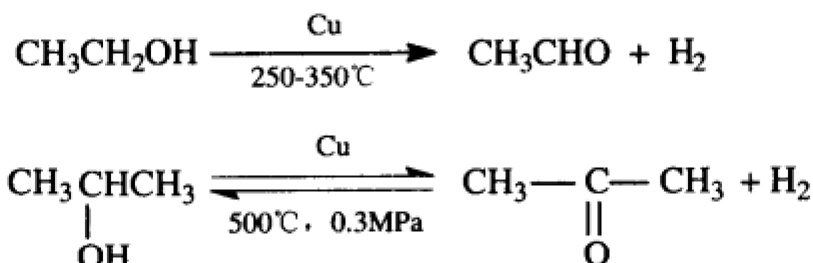


用 $Na_2Cr_2O_7/H_2SO_4$ 作氧化剂氧化醇时，由于反应前后有明显的颜色变化，且叔醇不反应，故可用于伯醇、仲醇的定性鉴别。

（2）欧芬脑尔氧化法　在异丙醇铝或叔丁醇铝存在下，将仲醇和丙酮一起反应，醇被氧化成酮，丙酮被还原成异丙醇的反应，专称欧芬脑尔（Oppenauer）氧化法，可用通式表示如下：



（3）催化脱氢：除氧化反应外，将伯醇或仲醇的蒸气在高温下通过催化剂活性铜（或者银、镍等），可发生脱氢反应，分别生成醛或酮。



叔醇分子中因无 α 氢，因此也不被脱氢。

脱氢反应是可逆的，为了使反应向生成物方向进行，往往通入一些空气，将脱下的氢转化为水。脱氢反应的优点是产品较纯。但由于需要专门设备和苛刻的反应条件，主要适用于工业生产，在实验室中较少应用。

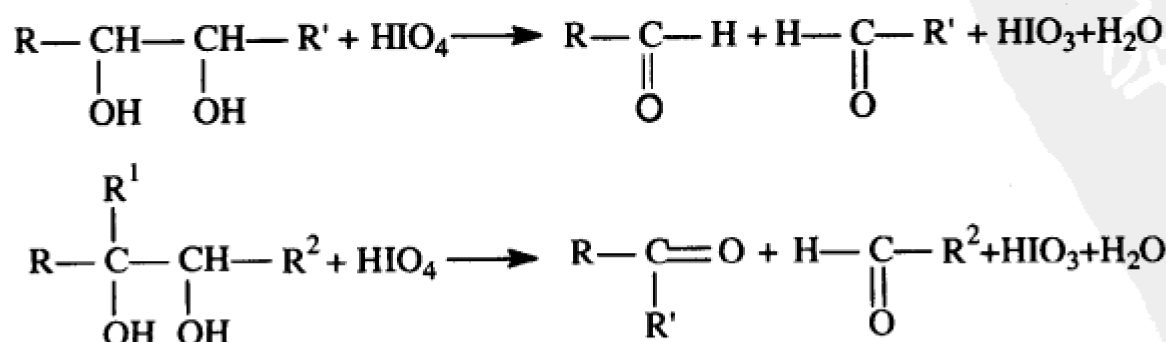
**（二）二元醇的化学反应**

根据二元醇分子中两个羟基的相对位置不同可将其分为 1，2-二醇（又称邻二醇）、1，3-二醇、1，4-二醇。

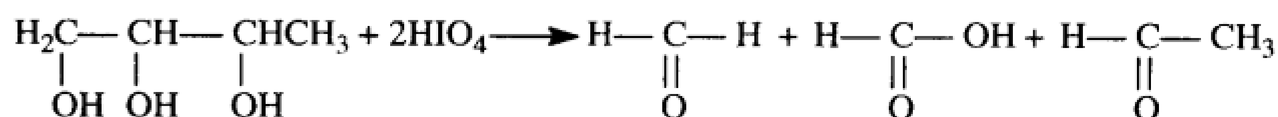


二元醇应具有一元醇的一般化学性质，在此只讨论邻二醇的一些特殊性质。

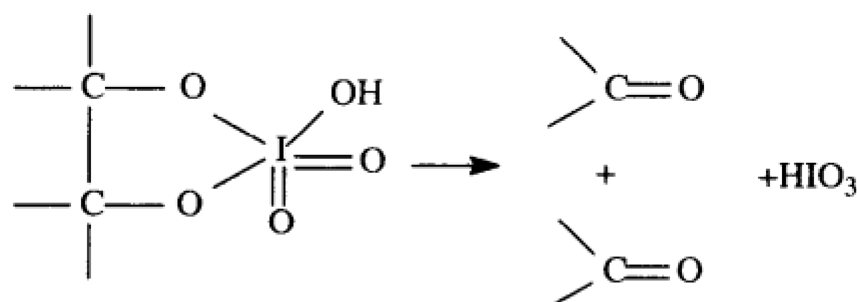
1. 氧化反应　邻二醇用高碘酸或四醋酸铅氧化，两个羟基之间的碳一碳单键断裂，生成两分子羰基化合物。



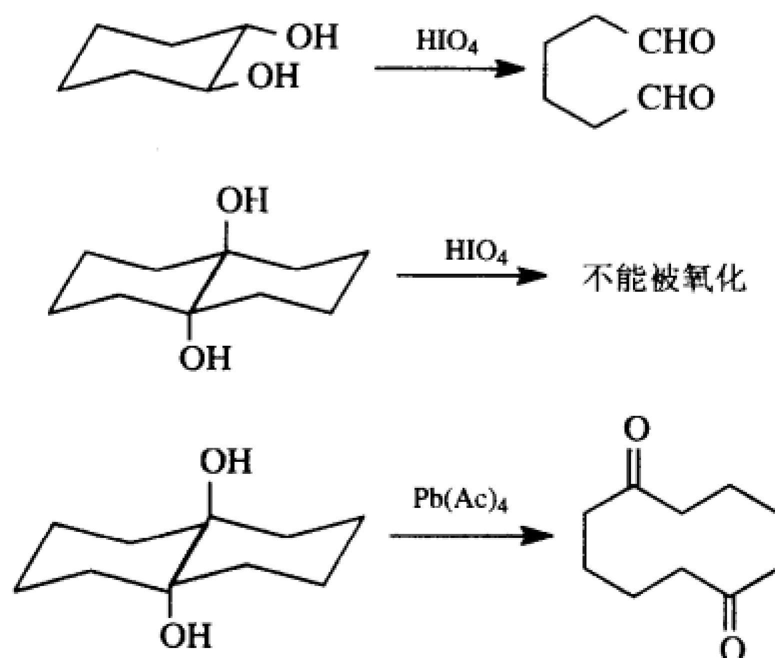
由于反应是定量进行的，每断裂一组邻二醇就要消耗一个分子高碘酸，因此可用于邻二醇类的结构测定。



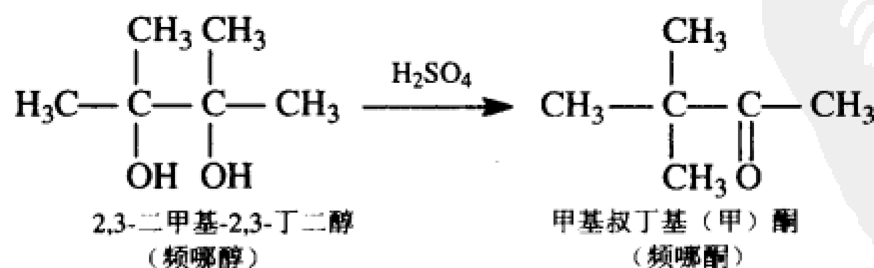
反应可能是通过环状高碘酸酯进行的。



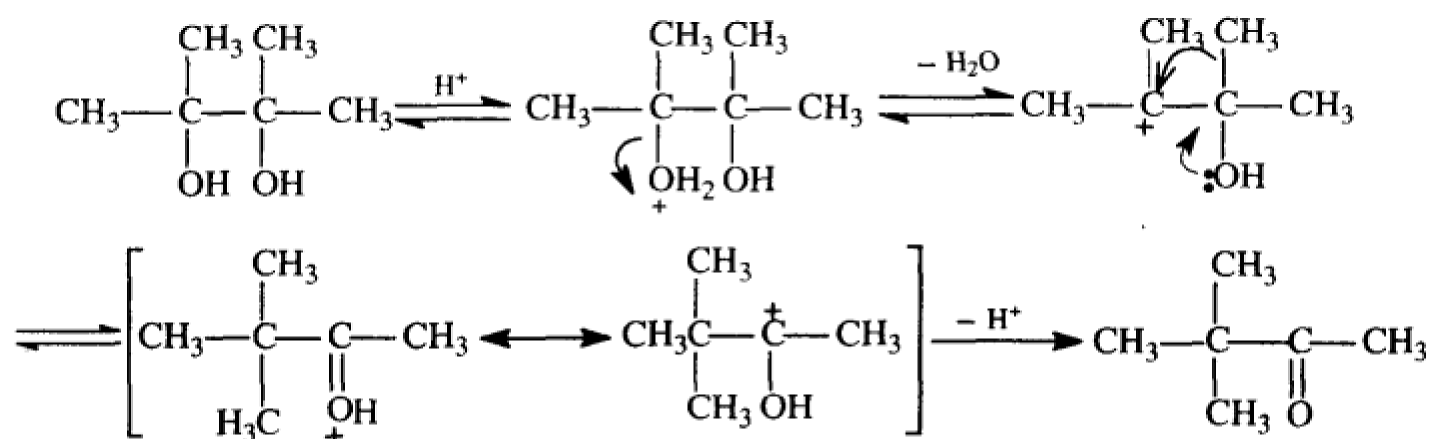
因此当相邻的两个羟基因几何异构等原因相距较远，而无法形成过渡态时，氧化就难以进行。有报道说，四乙酸铅氧化邻二醇可能经历一个开链的过渡态，因此当用四乙酸铅代替高碘酸时，仍有可能使氧化反应进行。




2．频哪醇重排　化合物 2,3-二甲基-2,3-丁二醇俗称频哪醇（pinacol）。频哪醇在酸性试剂（如硫酸）作用下脱去一分子水生成碳正离子后，碳骨架会发生重排，生成的化合物称为频哪酮（pinacolone）。这类反应称为频哪醇重排。例如：



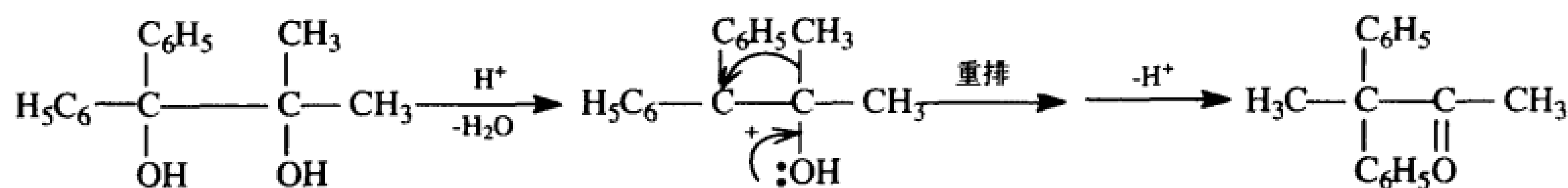

反应是通过碳正离子进行的，其机理如下：



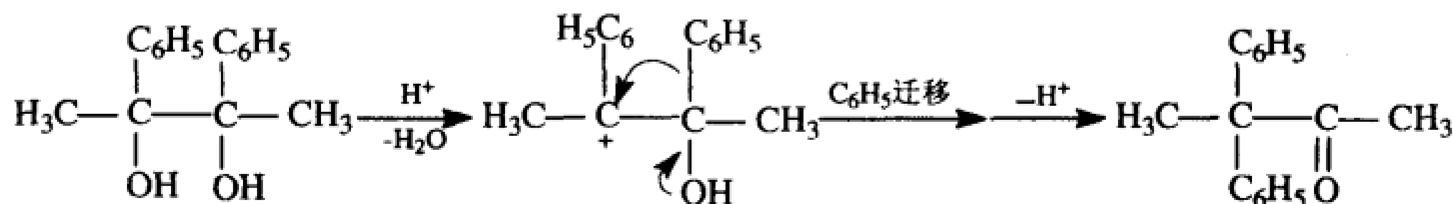

碳正离子重排后的碳正离子一般比重排前稳定，这是重排反应的主要推动力。

两个羟基都连在叔碳原子上的邻二醇称频哪醇类（pinacols）。当频哪醇类化合物分子上的四个烃基不相同时，哪一个羟基先离去，哪一个基团迁移，有一些规律，通过几个例子说明。

（1）优先生成较稳定的苄基型碳正离子（参见第八章卤代芳烃）：



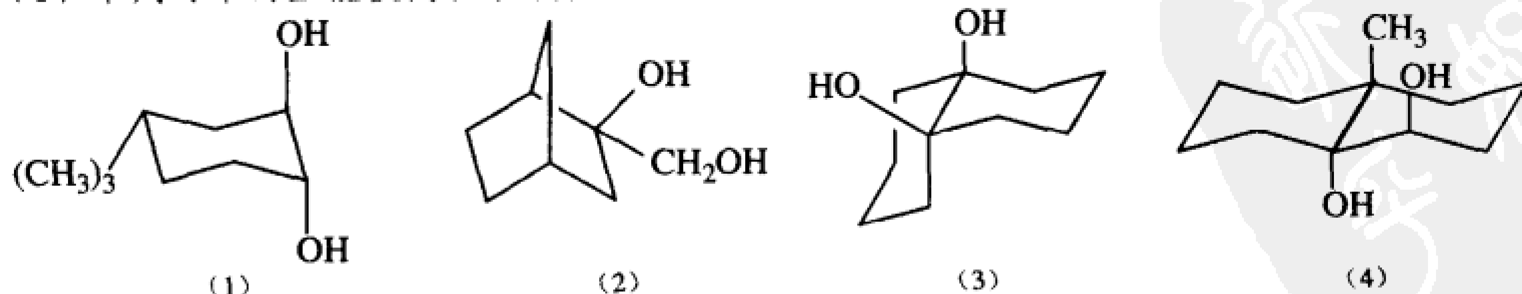

（2）基团的迁移能力：一般是芳基>烷基




若两个基团迁移能力相差不大，则可得到两种重排产物的混合物。

练习题 5.8

（1）下列醇中哪些能被高碘酸氧化？试写出氧化产物。




（2）试写出碳正离子$CH_3CH_2\overset{+}{C}HCH(CH_3)_2$在乙醇中与乙醇钠反应的所有可能的产物以及反应的机理。从这些反应产物说明碳正离子都具有哪些性质？

## 四、制　　备

工业上，一些简单的醇，例如乙醇，以前是用粮食发酵的方法生产。但因要耗费大量的粮食（生产一吨酒精要用四吨粮食），已逐渐被淘汰。随着石油化工的发展，大多数醇由烯烃制备。而甲醇已均用合成气（一氧化碳和氢气）催化转化法生产。甲醇是一种可燃性无色液体，是常用的有机溶剂和试剂。但有毒，尤其对视神经。若口服 10 克甲醇，将导致人死亡。

现将醇的常用制备方法介绍如下。

**（一）由烯烃制备**

1. 酸催化水合　烯烃在酸催化下与水进行加成反应得到醇。除由乙烯可制得伯醇外，其它烯烃水合的主要产物是仲醇和叔醇（详见第六章）。

$$R-CH=CH_2 \xrightarrow[H^+]{H_2O} R-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}-CH_3$$

2. 硼氢化-氧化反应　与上述方法相互补充，可制得上法不能得到的 1° 醇（详见第六章）。

$$R-CH=CH_2 \xrightarrow{BH_3} \xrightarrow[OH^-]{H_2O_2} R-CH_2CH_2OH$$

**（二）由卤烃制备**

卤烃的水解反应可以得到醇，一般应用意义不大。只有在一些较难得到醇才用此法来制备。而且一般用 1° 卤烃，因为 2°、3° 卤烃在碱性条件下易消除。

**（三）由格氏试剂制备**

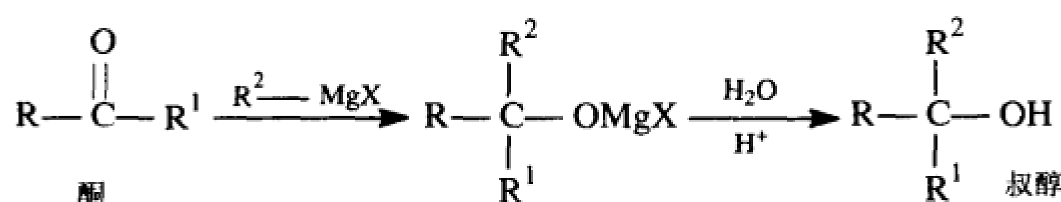
格氏试剂与醛、酮加成、水解可以得到 1°、2°、3° 醇。醛、酮分子中含有羰基，由于氧的电负性比碳强得多，故羰基中的 π 电子云偏向于氧，使羰基碳带部分正电荷（详见醛酮一章），易遭受亲核试剂的进攻而发生加成反应。例如可与格氏试剂加成（格氏试剂的结构已在卤烃中讨论），其加成物再水解可制得醇，用通式表示如下：

$$\overset{\delta-}{R}-\overset{\delta+}{MgX}+ \overset{\delta+}{C}=\overset{\delta-}{O} \xrightarrow[\text{或四氢呋喃}]{\text{无水乙醚}} R-\underset{|}{\overset{|}{C}}-OMgX \xrightarrow[H^+]{H_2O} R-\underset{|}{\overset{|}{C}}-OH + Mg\begin{smallmatrix}OH\\X\end{smallmatrix}$$

甲醛与格氏试剂加成、水解可制伯醇，其它醛可制得仲醇，由酮可制得叔醇。

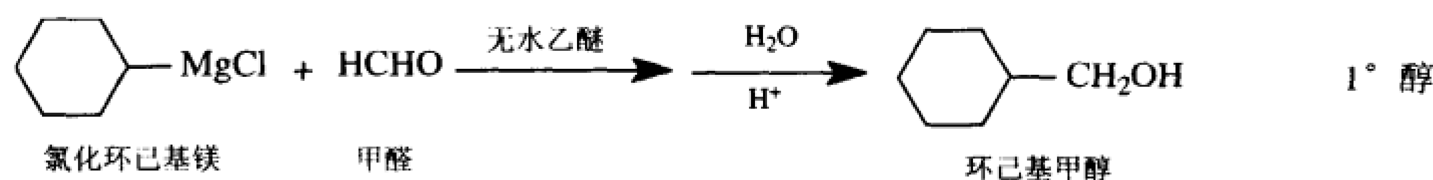
$$\underset{\text{甲醛}}{H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H} \xrightarrow[\text{无水醚}]{R-MgX} R-CH_2-OMgX \xrightarrow[H^+]{H_2O} \underset{\text{伯醇}}{RCH_2-OH}$$

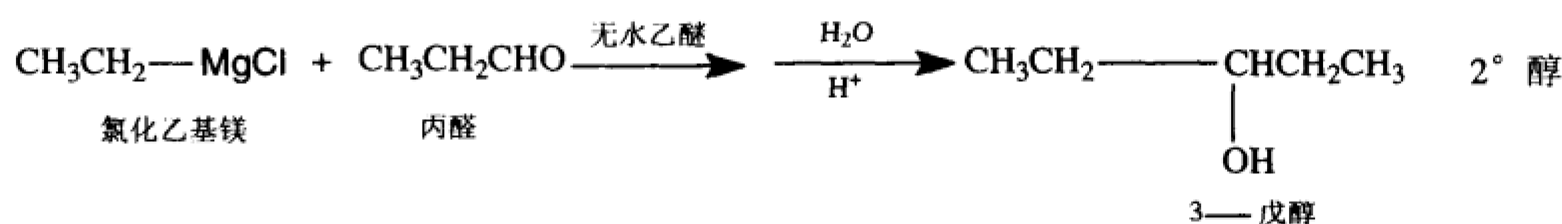
$$\underset{\text{醛}}{R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H} \xrightarrow[\text{无水醚}]{R'-MgX} R-\underset{\displaystyle R^1}{\underset{|}{CH}}-OMgX \xrightarrow[H^+]{H_2O} \underset{\text{仲醇}}{R-\underset{\displaystyle R^1}{\underset{|}{CH}}-OH}$$

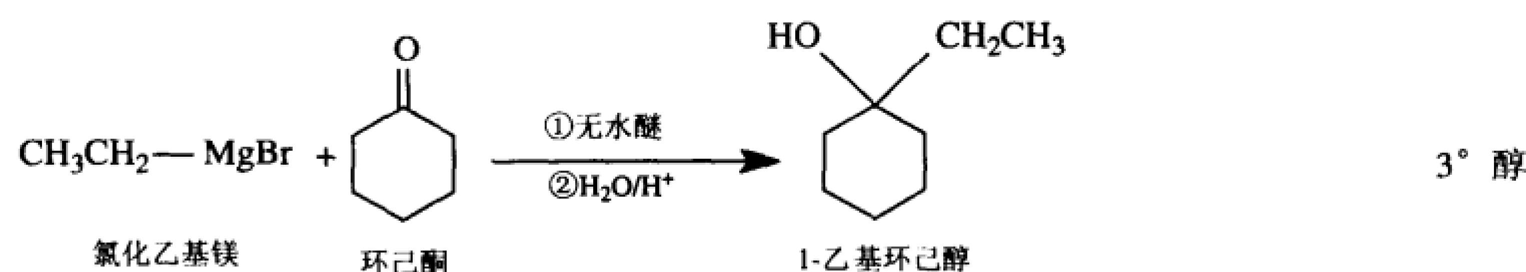



用格氏反应方法合成醇的特点：可增长碳链（从烯烃或卤烃制醇，碳原子数不会改变）。

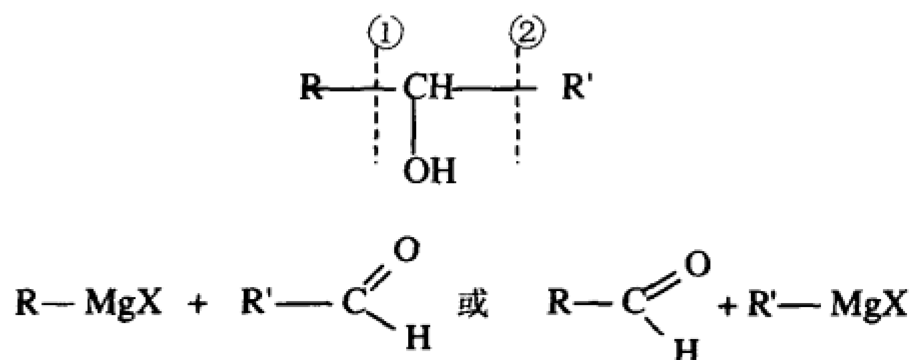
具体实例：



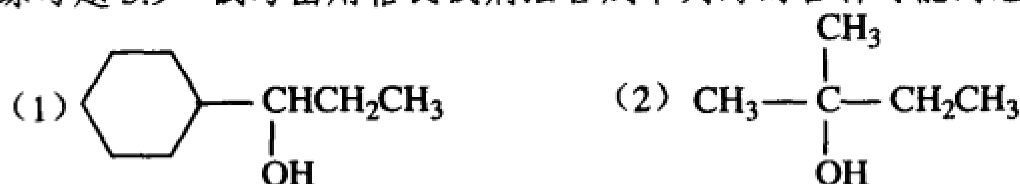

用格氏试剂与醛酮作用合成 2° 或 3° 醇，通常有不止一种组合方式，例如：




因此，要根据所给的原料及特点选择合适的组合方式，在制备中不要选择叔卤代烷制格氏试剂去与醛、酮反应。

醇的其它合成方法（如醛、酮还原等）将在以后有关章节中介绍。

练习题 5.9 试写出用格氏试剂法合成下列醇的各种可能的组合方式：



# 第二节　醚和环氧化合物

醚（ether）与醇类似，分子中都含有碳氧单键，不同的是醚分子中没有氧氢键。醚可以看作是水分子中的两个氢原子分别被两个烃基取代的产物。




## 一、醚的分类与命名

根据醚分子中两个烃基的情况，醚可以分为：

简单醚：又称为对称醚，连在氧原子上的两个烃基相同，通式为 R—O—R 或 Ar—O—Ar；

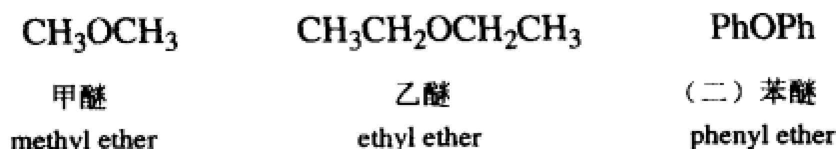
混合醚：又称为不对称醚，连在氧原子上的两个烃基不同，通式为 R—O—R' 或 Ar—O—Ar'，或 R—O—Ar；

环醚：醚中的氧原子是环的一部分，例如：

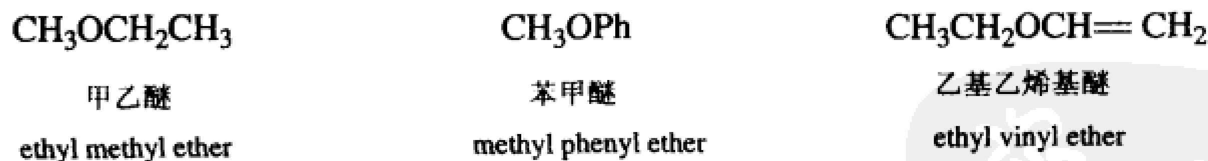



在环醚中，三元环醚性质比较特殊，称为环氧化合物（epoxide）。

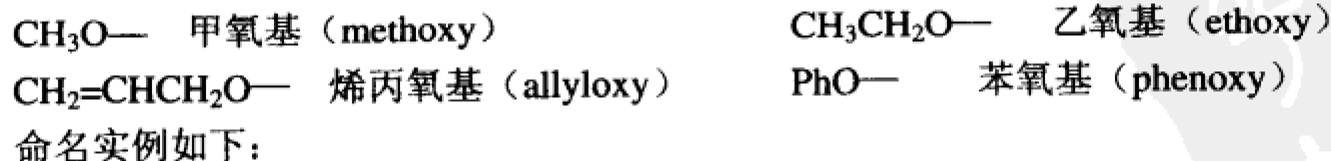
醚的命名方法是，对于简单醚，先写出烃基的名字，后加醚（ether）字即可，习惯上“基”字也可以省去。如：



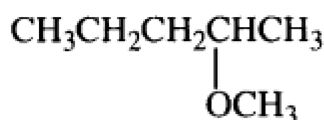

对于混合醚，则要将两个烃基的名称写出，后加醚字即可，一般习惯上将较小的烃基写在前边，大的烃基写在后边、芳香烃基写在脂肪烃基前。如：




结构比较复杂的醚，可以当作烃的衍生物来命名（系统命名），采用系统命名时，将较小的烷基与氧一起作为取代基，称为烷氧基。例如：



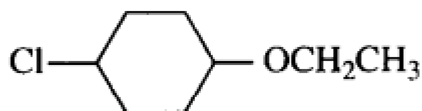

命名实例如下：




2-甲氧基戊烷
2-methoxypentane

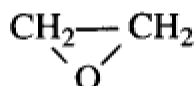



3-甲氧基丙醇
3-methoxypropanol

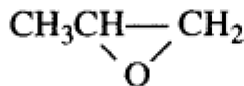



1-氯-4-乙氧基环己烷
1-chloro-4-ethoxycyclohexane

环氧化合物在命名时，是将“环氧”写在母体烃前，也常用俗名。如：



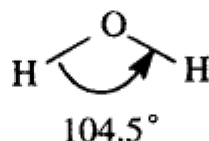

环氧乙烷

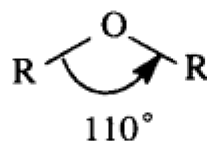



环氧丙烷

## 二、醚的结构和物理性质

醚分子中两个碳氧键的夹角与水分子中两个氧氢键的夹角相似。

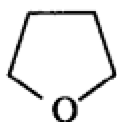


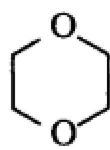

可以认为醚分子中的氧原子是 $sp^3$ 杂化的，两个未共用电子对处在 $sp^3$ 杂化轨道中。

由于醚分子中的氧原子与两个碳原子相连，没有活泼氢原子，所以不能形成分子间的氢键。因此其沸点比分子量相近的醇低得多如正丁醇沸点为 117.8℃，而乙醚的沸点仅为 34.6℃。

但是醚分子中有可以形成氢键的氧原子，因而可以与水分子中的氢原子形成氢键，故醚在水中溶解度与分子量相近的醇相近。例如乙醚与正丁醇在水中的溶解度均为 8g/100ml。环状醚的水溶解度较大，例如四氢呋喃、二氧六环都可以与水互溶。




四氢呋喃



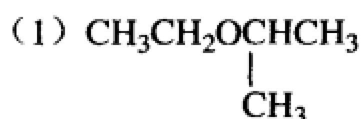
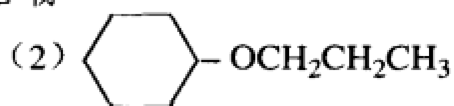
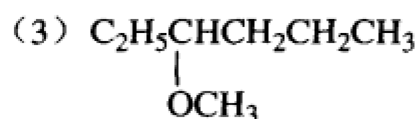

二氧六环

醚常做有机反应的溶剂，但低级醚的沸点较低，具有高挥发性，容易着火。例如乙醚。可以与空气形成爆炸性混和气体，一个电火花即可引起爆炸。因此，使用时要特别注意。

醚的红外光谱：在 1300～1000cm$^{-1}$ 区间有 C—O 键的伸缩振动。但要注意，其它含氧化合物如醇、羰基化合物等，也有此伸缩振动吸收峰。

醚的核磁共振氢谱：与氧直接相连的碳上的质子化学位移 δ 一般在 3.3～3.9 处；$\beta$-H 的信号在 0.8～1.4 处。

练习题 5.10 命名下列化合物

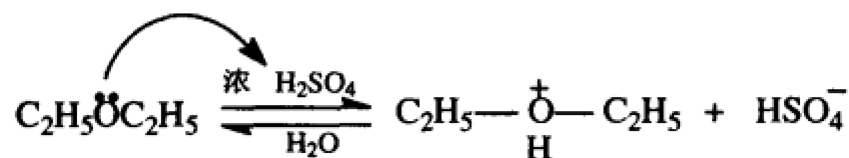
（1）（2）（3）

## 三、醚的化学反应

醚分子中虽然含有极性较大的碳氧键，但由于氧原子的两端均与碳相连，整个分子的极性并不大。因此醚的化学性质比较不活泼，不与氧化剂、还原剂、稀酸、强碱、金属钠等反应。醚的碳氧键因为是极性键，也可以发生亲核取代反应，但与醇比较，活性较低，所以需要更为强烈的条件才能够发生反应。醚的化学反应主要体现在分子中的碳氧键以及氧的未共用电子对上。

### （一）锌盐的形成

醚中氧原子上具有未共用电子对，可以认为，醚是一个路易斯（Lewis）碱，可以与强酸成盐。例如：

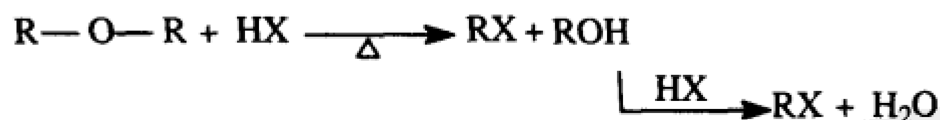


醚与其它路易斯酸如三氟化硼、三氯化铝等也可以形成酸碱配合物。

### （二）醚键的断裂

醚与浓的强酸（如氢卤酸）共热，醚键会发生断裂，生成卤代烃和醇。如果氢卤酸过量，则生成的醇也转变成卤代烃。



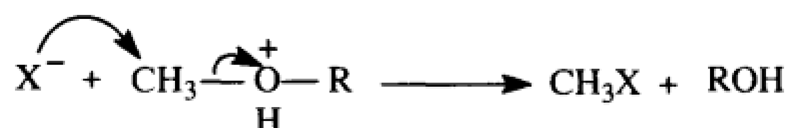
这是一个亲核取代反应，不同的氢卤酸使醚键断裂的能力为 HI>HBr >HCl，这正是卤素负离子的亲核能力的顺序。

当两个烃基不同的混合醚进行这个反应时，如果两个脂肪族的烃基，一般是较小的烃基与卤素结合形成卤代烃，例如：



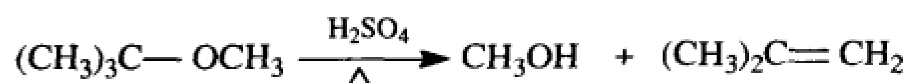
这说明，一般情况下，这个反应是按 $S_N2$ 机理进行的。



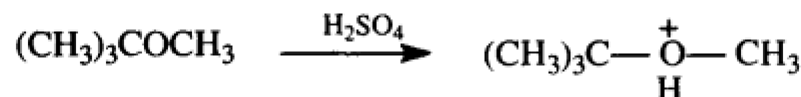


亲核试剂（$X^-$）倾向于进攻空间位阻较小的碳原子，所以是较小的烃基与卤素结合成为卤烃，这符合 $S_N2$ 的规律。

当醚中氧上所连接的两个碳有一个是叔碳时，断裂反应将得到的主要产物是烯烃。例如：



这应该是经历了一个碳正离子的过程，机理如下：





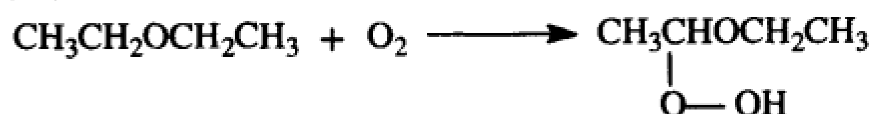


甲基、乙基、苄基醚易形成，也易被酸分解，所以，在有机合成实践中，经常被用来保护醇和酚的羟基。

练习题 5.11 异丁基叔丁基醚可以与下列试剂中的哪一些反应？试写出反应产物。
（1）$Br_2/H_2O$ （2）浓 $H_2SO_4$/加热 （3）HI/加热 （4）$Br_2/Fe$
（5）$SOCl_2$ （6）$CH_3Br$ （7）$(CH_3CO)_2O$

**（三）自动氧化**

醚对一般氧化剂是稳定的，但在空气中久置会慢慢发生自动氧化反应而生成过氧化合物，因此醚类应尽量避免暴露于空气中。一般认为氧化发生在醚的 $\alpha$-碳上：

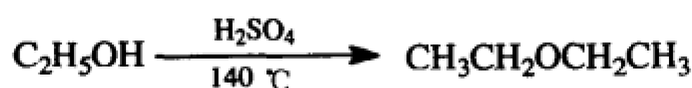


过氧化物遇热会发生爆炸，因此，对久置的醚在使用前应进行检查，发现过氧化物可用硫酸亚铁水溶液或亚硫酸钠水溶液洗涤，以破坏过氧化物。检查的方法是：若醚能使淀粉-KI 试纸变蓝或使 $FeSO_4$-KCNS 混合液显红色，即说明醚中存在过氧化物。

## 四、醚的制备

**（一）醇分子间脱水**





这个方法只适合制备对称醚，同时注意，叔醇将更易发生分子内消除反应成烯烃。

### （二）威廉姆逊合成法

卤烃与醇钠作用，可生成醚。如：



$$CH_3ONa + CH_2{=}CHCH_2Cl \longrightarrow CH_3OCH_2CH{=}CH_2$$

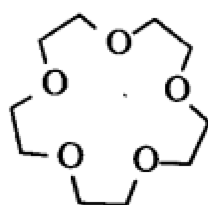
此法既可用于简单醚的制备，也可用于混合醚的制备。但要注意，卤烃应该用伯或仲卤烃，叔卤烃在反应条件下将主要发生分子内消除反应。例如，制备醚$(CH_3)_3C—OC_2H_5$时，两种组合方式是：$(CH_3)_3CONa + C_2H_5X$ 和 $(CH_3)_3CX + C_2H_5ONa$。这两种组合，以第一种为好。

**Alexander William Williamson**（1824-1904）：Williamson 这个苏格兰孩子在童年时期就失去了一支胳臂和一支眼睛。尽管如此，他还是进入了海得堡大学学习医学。在这里，他遇见了 Leopold Gmelin（曾经劝说 Wöler 放弃医学而改学化学），Leopold Gmelin 劝说他将化学作为一生的工作。他回到了苏格兰，跟随格雷姆（Graham，1805-1869，苏格兰化学家）学习。然后又返回德国，跟随李比息（Justus Liebig，1803-1873，德国著名化学家）学习化学。在 1849 年，他被聘为伦敦大学的化学教授。在这里，他渡过了他全部的职业生涯。Williamson 是揭示了醇和醚之间关系的第一人，他也是揭示了硫酸在乙醇转变为乙醚的过程中所起的催化功能的第一人。他关于动力学平衡概念的清楚的解释以及合成不对称醚的方法至今还冠以他的名字。他于 1862 年因其醚化反应的工作获得了皇家科学院的皇家奖章。他还曾任两届伦敦化学会的主席。

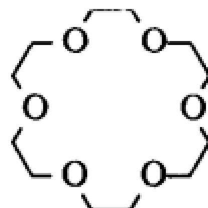
## 五、冠　醚

冠醚（crown ether）是分子中具有—$(OCH_2CH_2)$—重复单位的大环多醚。由于其构象像皇冠，故称为冠醚。

冠醚的命名是特殊的，其形式是“X—冠—Y”。X 代表环上的原子总数，Y 代表氧原子数。例如：

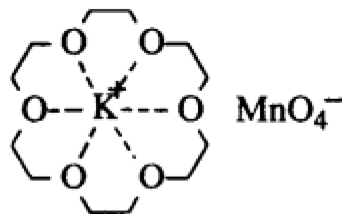


15-冠-5

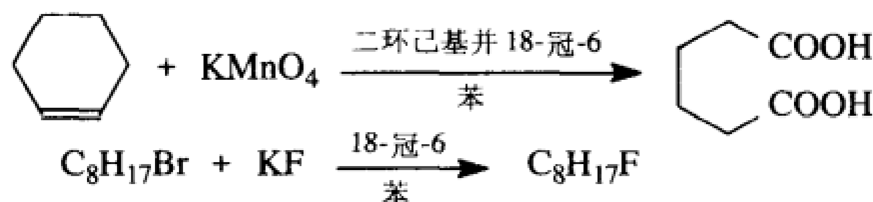


18-冠-6

冠醚的一个重要特点是可以与金属离子形成配合物。不同的冠醚，分子中的空穴大小不同，可络合不同的金属离子（只有与空穴直径大小相当的金属离子才能进入而被络合），因此具有较高的选择性。例如，18-冠-6 中的空穴直径是 0.26～0.32nm，与钾离子的直径接近，因此，18-冠-6 可与 $KMnO_4$ 中的 $K^+$形成络合物，留下的 $MnO_4^-$能更有效地进行反应。




冠醚还是一种相转移催化剂（phase transfer catalyst，简称 PTC）。因为它的分子的内部有很多的氧原子可以与水形成氢键，具有亲水性；而其外部为憎水的碳原子和氢原子。这样，它可以将水相中的试剂包在内部带到有机相中来（即相转移作用），从而达到加速非均相反应的目的。例如，下面的两个例子，如不加 PTC，反应很难进行，加入 PTC 后，反应加速，收率提高。



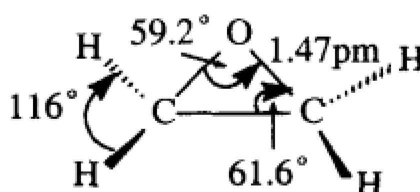

但是冠醚的合成比较困难，毒性较大，对皮肤和眼睛都有刺激性，应用受到限制。

另一类应用更加普遍的PTC是季铵盐类，将在胺类化合物一章介绍。

## 六、环氧化合物

### （一）结构

1，2-环氧化合物（epoxide）中最简单的化合物是环氧乙烷。因为是三元环，所以同环丙烷类似，是一个张力很大的环，其张力是114.1kJ/mol。

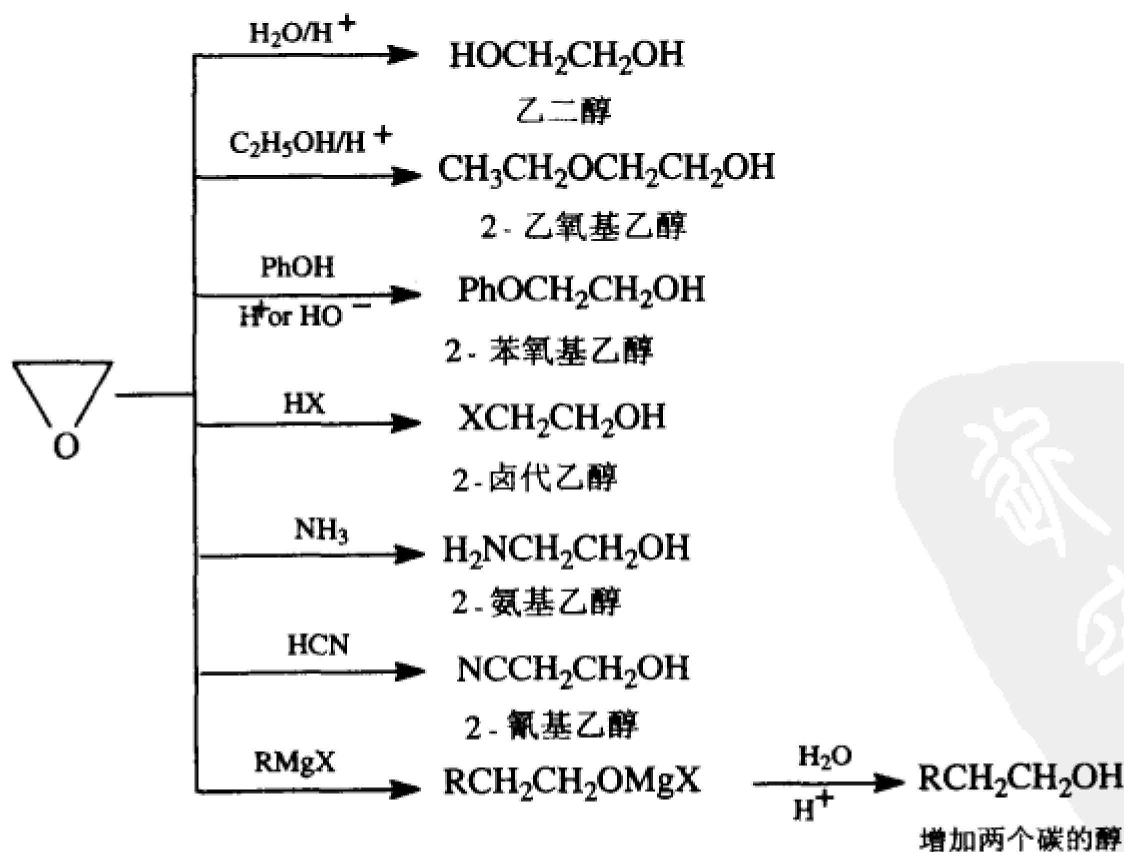



因此，环氧化合物比开链的醚或一般的环醚要活泼，可与多种试剂作用而开环，使环的张力得到缓解。

### （二）反应

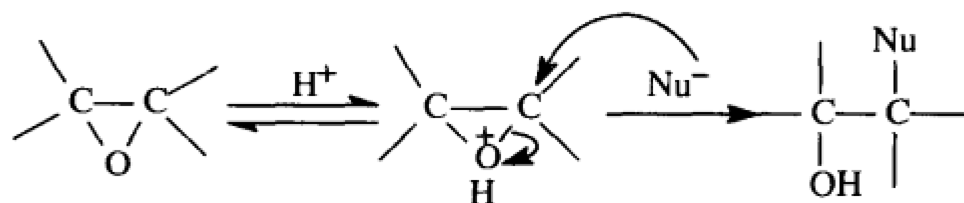
环氧化合物可与多种试剂发生反应开环，都可以归结为亲核试剂对碳氧键的亲核取代反应。这些反应在有机合成中非常有用。

1．开环反应及其机理　环氧乙烷的开环反应如下：



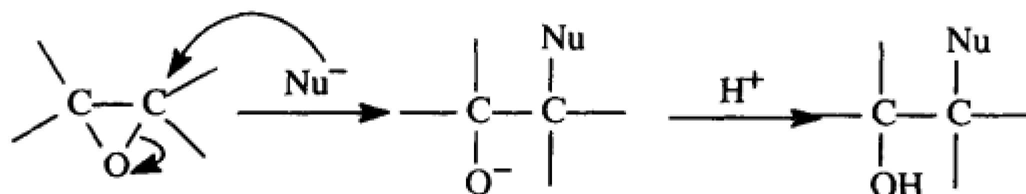
有证据表明，反应是按 $S_N2$ 机理进行的。既可以是酸催化的，又可以是碱催化的。

酸催化开环：



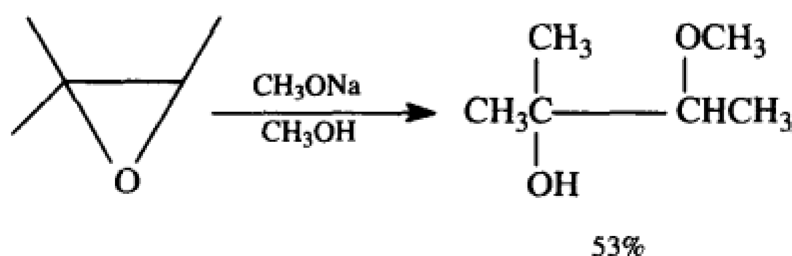

在酸性条件下，氧首先质子化，使碳氧键极性增强，有利于亲核试剂的进攻。

碱催化开环：

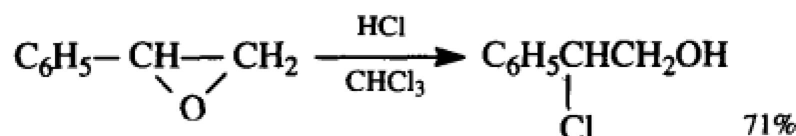



在碱性条件下，虽然环氧烷不是最活泼的形式，但亲核试剂的亲核能力较强，同样会发生开环反应。

2. 开环反应的方向　当环氧丙烷等不对称的环氧化合物发生开环反应时，可能会得到两种产物，在两种产物中哪一个占优势，这就是反应的方向性问题。实际的结果是，在碱性条件下，亲核试剂进攻位阻较小的碳原子：

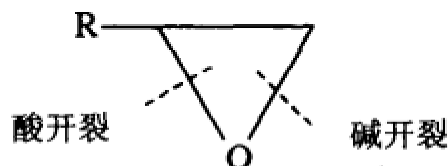



在酸性条件下开环，亲核试剂主要进攻取代基较多的碳原子。

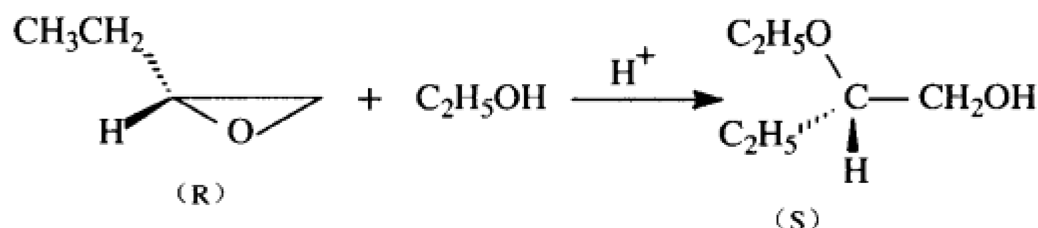



这是因为，在酸性条件下，经质子化后的环氧烷更加不稳定，由于三元环的张力大，使它具有碳正离子的性质，因为连有烷基较多的碳原子更能容纳较多的正电荷，易接受亲核试剂的进攻，形成过渡态所需的活化能较小。

上述开环方向可以总结为：




3. 开环反应的立体化学　无论在酸性条件下还是在碱性条件下，环氧烷的开环反应均是 $S_N2$ 机理，所以亲核试剂总是从离去基团（氧桥）的背面进攻中心碳原子，导致中心碳原子构型转变。



## 七、硫醇和硫醚

醇或醚分子中的氧原子被硫原子所取代的产物分别称为硫醇和硫醚。硫醇的官能团（-SH）称为巯基。

### （一）命名

硫醇和硫醚的命名与醇和醚类似，只需在醇或醚字前加硫字即可。如：

| $C_2H_5SH$ | $HSCH_2CH_2OH$ | $CH_3SCH_3$ | $CH_3SC_2H_5$ |
|---|---|---|---|
| 乙硫醇 | 2-巯基乙醇 | 甲硫醚 | 甲乙硫醚 |
| ethanthiol | 2-mercaptoethanol | diethyl sulfide | ethyl methyl sulfide |

### （二）硫醇的性质

1. 物理性质　硫醇易挥发且具有难闻的气味。硫醇分子之间以及硫醇与水分子之间都可以形成氢键，但形成氢键的能力比醇弱。因此，硫醇的沸点和水溶解度均比相应的醇低。因为硫的电负性比氧小，硫醇的偶极矩小于相应的醇。

2. 化学性质　硫醇与醇比较，在化学性质上有相似之处，但硫醇主要在以下两个方面表现出它的特点。

（1）酸性　硫醇的酸性比醇强，例如：乙硫醇的 p*K*a 为 10.5，乙醇的 p*K*a 为 15.9。因此，硫醇虽难溶于水，但可溶于稀碱溶液。



$$RSH + NaOH \rightleftharpoons RSNa + H_2O$$

硫醇还可以与某些重金属离子形成不溶于水的硫醇盐。例如：

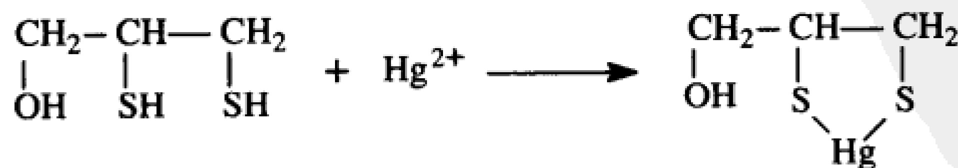


$$2RSH + HgO \longrightarrow (RS)_2Hg\downarrow + H_2O$$



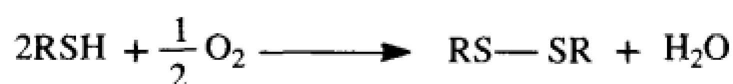
$$2RSH + Pb(OAc)_2 \longrightarrow (RS)_2Pb\downarrow + 2HOAc$$

人体内酶上的巯基如果与铅、汞等重金属离子结合，将导致酶失活而出现中毒。即所谓重金属中毒。临床上用含巯基的化合物（例如二巯基丙醇）对金属离子亲和力较大的特性，作为重金属解毒剂，它进入体内后与重金属离子结合而排出体外，达到解毒目的。



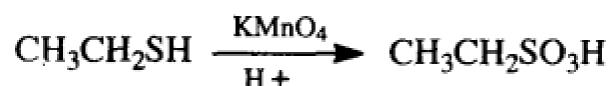
（2）氧化反应：硫醇比醇易被氧化。在常温下，硫醇能被次碘酸钠或过氧化氢氧化成二硫化物，甚至空气也能使硫醇氧化。





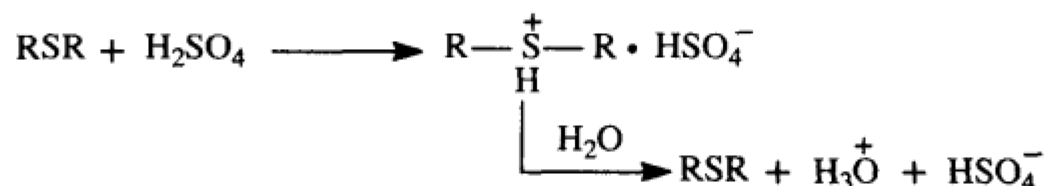
生物体内的一些多肽本身含有巯基，可通过体内的氧化而形成含有二硫键的蛋白质。

硫醇在强氧化剂（如硝酸、高锰酸钾等）作用下，被氧化成磺酸。

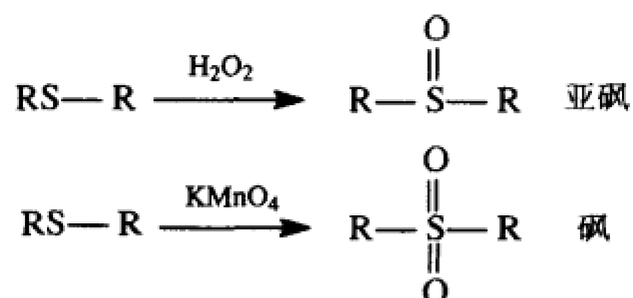


**（三）硫醚的性质**

1．锍盐的生成　硫醚中的硫原子上有未共用电子对。因而也可以结合一个质子形成锍盐。



2．氧化反应　硫醚比醚易氧化，产物随氧化条件的不同而不同。如：



二甲基亚砜（简称DMSO）是一种无色液体，是一种良好的溶剂和试剂。它具有较强的穿透力，可促使药物渗入皮肤，因此可用做透皮吸收药物的促渗剂。

（宋宏锐）

# 第六章

# 6 烯　烃

含碳碳双键的碳氢化合物称为烯烃（alkene），由于它比烷烃少两个氢原子，故也称不饱和烃，其通式为 $C_nH_{2n}$。

## 一、结　构

乙烯（$CH_2=CH_2$）是最简单的烯烃。经电子衍射等研究表明，它的碳原子和氢原子都在同一平面上，碳氢键和碳碳双键的键长与 H—C—H 和 H—C—C 的键角见图 6-1。碳碳双键的键长为 134pm，比碳碳单键的键长（154pm）短。双键碳原子为 $sp^2$ 杂化，两个碳原子以 $sp^2$ 杂化轨道相互重叠形成碳碳 $\sigma$ 键，并各以 $sp^2$ 杂化轨道与两个氢原子的 1*S* 轨道重叠形成碳氢 $\sigma$ 键，与此同时，每个碳原子上的 *p* 轨道，彼此侧面重叠形成 $\pi$ 键。分子中五个 $\sigma$ 键在同一平面上，$\pi$ 键与该平面垂直，$\pi$ 电子云分布在平面的上方和下方，故碳碳双键以一个 $\sigma$ 键和一个 $\pi$ 键组成。图 6-2 为乙烯分子结构的示意图。

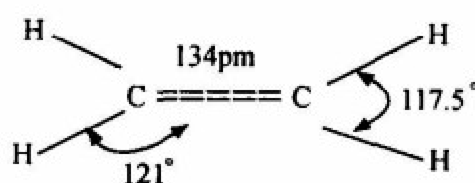



**图 6-1　乙烯的 C—H 和 C═C 的键长和键角**

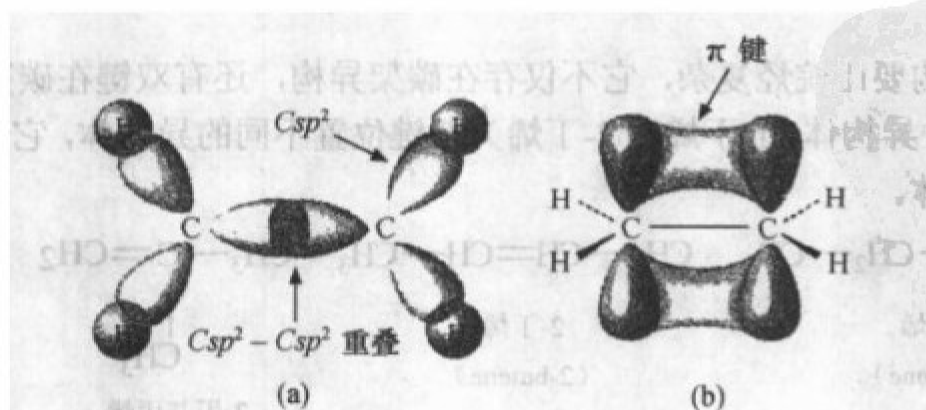



**图 6-2　乙烯分子的结构**

（a）C—C 和 C—H σ 键的形成　　（b）π 键的形成

碳碳双键的键能为 610kJ/mol，碳碳单键（乙烷）为 361kJ/mol，可见 $\pi$ 键的键能约为 249 kJ/mol，键能比单键小。

按分子轨道理论，两个 $p$ 轨道可线性组合成为两个分子轨道，一个是成键轨道，以 $\pi$ 表示，另一个是反键轨道，以 $\pi^*$ 表示（见图 6-3），前者能量较低，后者能量较高。在基态时，两个 $\pi$ 电子在成键轨道上，反键轨道上不占有电子。成键轨道有一个节面，反键轨道有两个节面，在节面处电子云密度等于零。

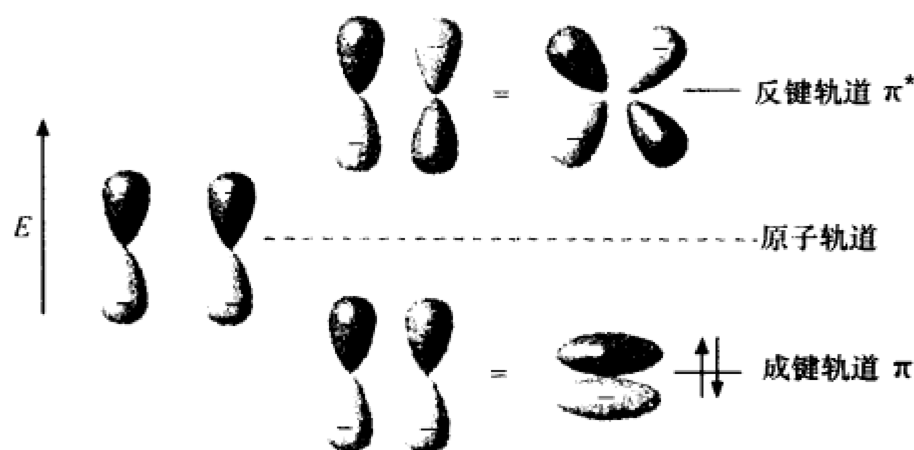
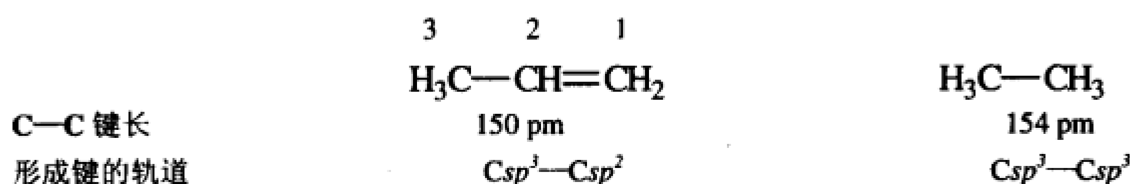



图 6-3 乙烯的 $\pi$ 分子轨道

丙烯与乙烯的结构十分相似，C═C的键长亦是 134 pm，碳碳双键上 CCH 和 CHH 的键角接近 120°，但 $C_2$ 和 $C_3$ 间单键的键长为 150 pm，比乙烷的 C—C 键（154 pm）略短。

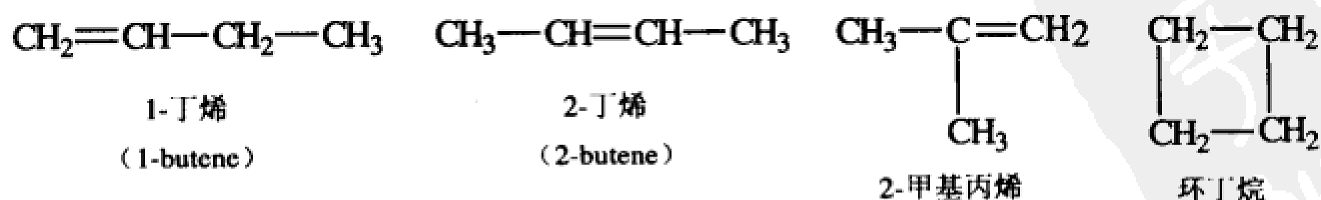



丙烯 $C_2$ 和 $C_3$ 间的键长较短可能是由于碳原子的杂化状态不同引起的，$C_2$ 为 $sp^2$ 杂化，$sp^2$ 杂化轨道中含 $S$ 成分比 $sp^3$ 杂化轨道多，离核近核对电子云的束缚力较大，因此由 $Csp^3$ 和 $Csp^2$ 成键的 C—C 键的键长比 $Csp^3$ — $Csp^3$ 成键的 C — C 键稍短。

## 二、同分异构现象

### （一）构造异构

烯烃的构造异构要比烷烃复杂，它不仅存在碳架异构，还有双键在碳架上位置不同的异构体，例如丁烯有三种异构体。1-丁烯和 2-丁烯为双键位置不同的异构体，它们与 2-甲基丙烯（异丁烯）为碳架异构体。




单烯烃的分子式为 $C_nH_{2n}$，它与环烷烃亦是同分异构体，如丁烯与环丁烷（还有甲基环丙烷）亦是同分异构体。

练习题 6.1 写出 $C_5H_{10}$ 烯烃的构造异构体。

### （二）顺反异构体

碳碳双键由一个 σ 键和一个 π 键组成，π 键是由两个平行的 *P* 轨道侧面重叠产生的，当围绕碳碳双键旋转时，两个 *P* 轨道的平行关系遭到破坏，会导致 π 键的削弱和破坏（如图 6-4 所示）

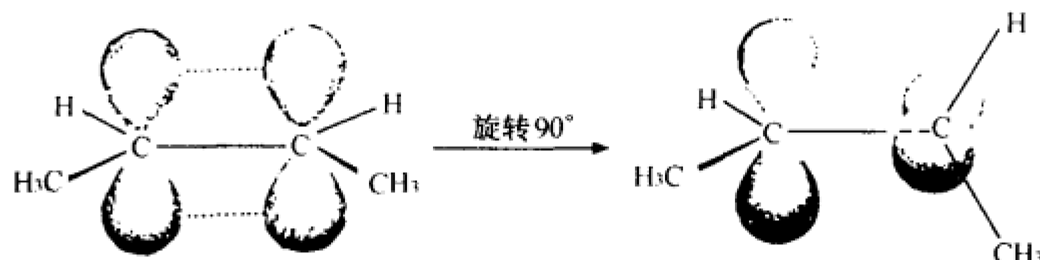
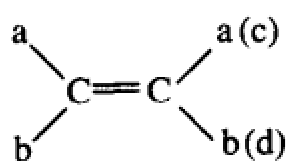


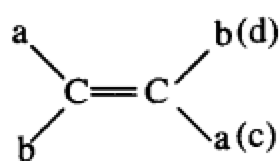

图 6-4 碳碳双键旋转将使 *P* 轨道间不能重叠，破坏 π 键

同时，π 键的断裂需要较多的能量，分子的热运动不能提供如此多的能量，故在室温下围绕 C—C 旋转受阻，与双键碳原子相连的原子或原子团在空间排列方式是固定的。例如,2-丁烯的两个甲基（或两个氢原子）被固定在双键的同侧或异侧，前者称顺-2-丁烯，后者称反-2-丁烯，两者在室温下不能相互转化，是两个不同的化合物。它们的构造相同，只是分子中的原子和原子团在空间的排列方式不同，所以它们亦是立体异构体，专称为顺反异构体（cis-trans isomer）或几何异构体（geometrical isomer）。

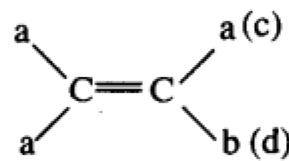
有顺反异构体的烯烃必须是每个双键碳原子都连有不同的原子或原子团。




(1)




(2)

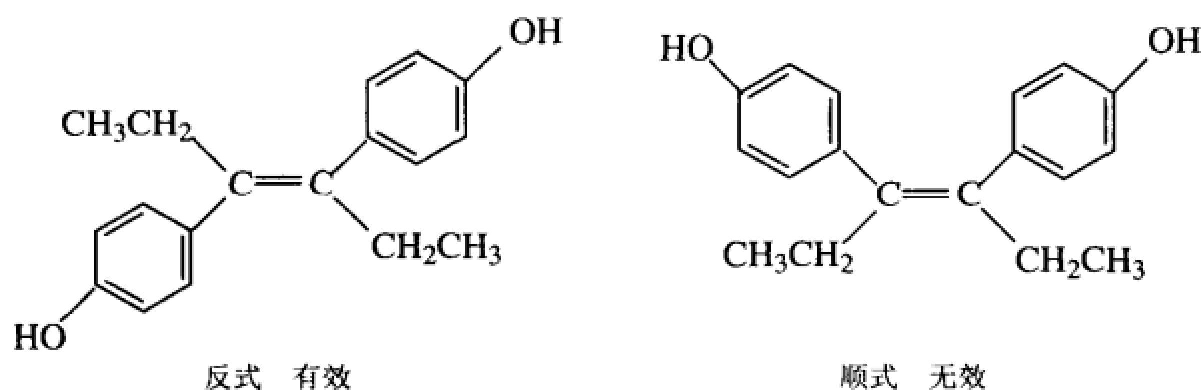



（1）和（2）互为顺反异构体　　　　无顺反异构体

顺反异构体的性质有差别，两者可用物理方法分离。下面为两种 2-丁烯的一些物理性质。

| | $CH_3CH=CHCH_3$（两个 $CH_3$ 同侧，两个 H 同侧） | $CH_3CH=CHCH_3$（$CH_3$ 与 H 异侧） |
|---|---|---|
| 沸点℃ | 3.5 | 0.9 |
| 熔点℃ | -139 | -106 |
| 偶极矩 C.m | $1.1\times10^{-30}$ | 0 |

顺反异构体不仅理化性质上有差别，它们的生理活性亦有区别，如两种己烯雌酚，只有反式异构体治疗某些妇科病有效。




反式 有效　　　　顺式 无效

> 练习 6.2 在练习 6.1 的 $C_5H_{10}$ 烯烃中，哪个有顺反异构体？
> 练习 6.3 指出下列烯烃是否有顺反异构体，若有，试写出其两种异构体。
> (1) $CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH_3$　　(2) $(CH_3)_2CHCH{=}CHCH_3$
> (3) $(CH_3CH_2)_2C{=}CHCH(CH_3)_2$

## 三、命 名

简单烯烃命名可根据含碳数称”某烯”，这叫普通命名法，与烷烃相似。例如：



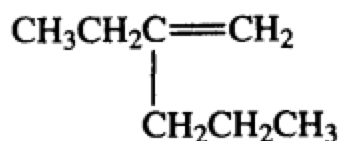
乙烯 (ethylene)



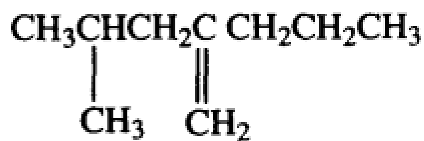
丙烯 (propene)

复杂烯烃用系统命名法。

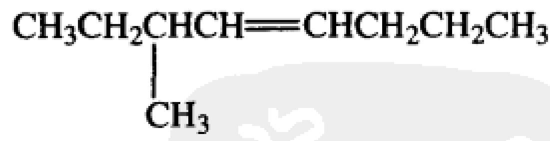
烯烃的系统命名是选择含碳碳双键的最长碳链作为主链，按其碳原子数称某烯。在编号时必须从靠近双键一端编起，使表示双键位置的数字尽可能最小，然后将双键中编号，将较小那个碳原子的序号写在某烯前面，以表示双键在碳链中的位置。表示取代基名称和位置等原则与烷烃类似。例如，



2-乙基-1-戊烯 (2-ethyl-1-pentene)



称4-甲基-2-丙基-1-戊烯 (4-methyl-2-propyl-1-pentene)
不称2-异丁基-1-戊烯 (2-isobutyl-1-pentene)



称3-甲基-4-辛烯 (3-methyl-4-octene)
不称6-甲基-4-辛烯 (6-methyl-4-octene)

烯烃分子中去掉一个氢原子的基团称烯基，常见的烯基如下



乙烯基 (ethenyl)



丙烯基 (propenyl) (1-丙烯基)



烯丙基 (allyl) (2-丙烯基)

环烯烃的命名原则与开链烯烃相似，只须在名称前冠以”环”字，编号时尽可能使双键位次最小。例如：

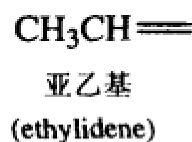


3-甲基环丙烯
(3-methylcyclopropene)

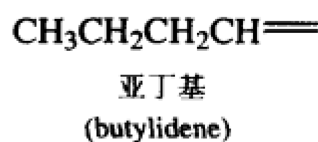


3-甲基环己烯
(3-methylcyclohexene)

同一碳上带有两个游离价的基团称”亚”某基，例如：



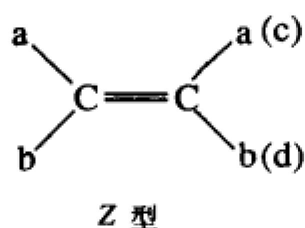

亚乙基
(ethylidene)



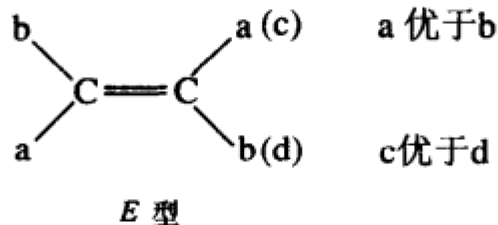

亚丁基
(butylidene)

亦称某”叉”基，如上例分别称乙叉基和丁叉基。

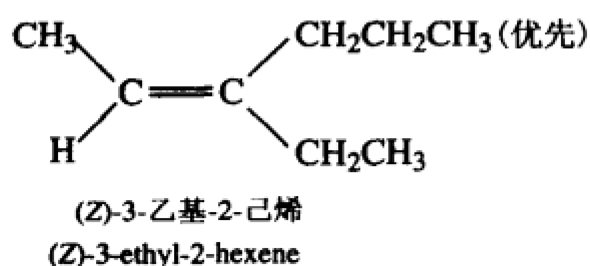
烯烃顺反异构体的系统命名法是用字母 *Z*（德文 Zusammen，意为一起）和 *E*（Entgegen，意为相反）表示顺反异构体的构型。命名时先将每个双键碳原子上的取代基按次序规则排列优先次序，若两个碳上的优先基团在双键同侧，称 *Z* 型，在异侧为 *E* 型。



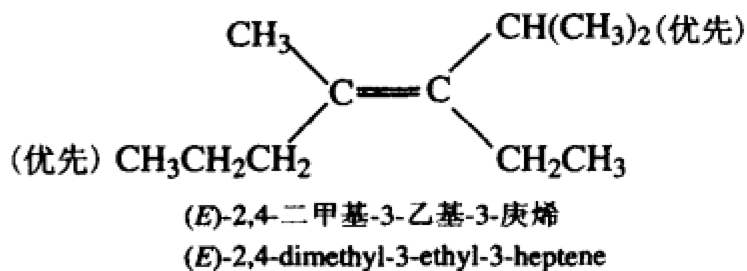

*Z* 型




*E* 型

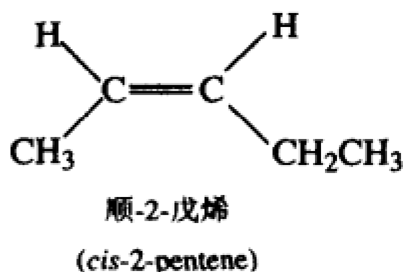



(*Z*)-3-乙基-2-己烯
(*Z*)-3-ethyl-2-hexene

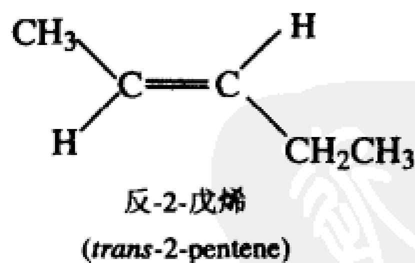



(*E*)-2,4-二甲基-3-乙基-3-庚烯
(*E*)-2,4-dimethyl-3-ethyl-3-heptene

若两个双键碳原子上有相同的原子或原子团时，亦可用词头顺和反表示它们的构型。



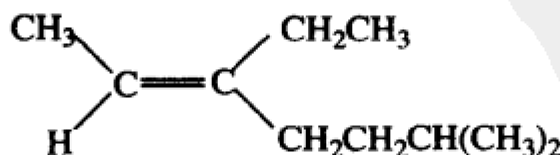

顺-2-戊烯
(*cis*-2-pentene)



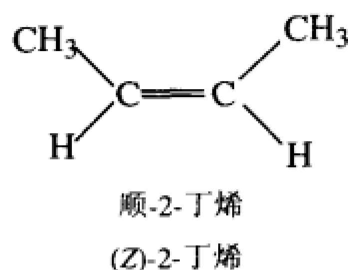

反-2-戊烯
(*trans*-2-pentene)

**练习题 6.4　用系统命名法命名下列化合物**

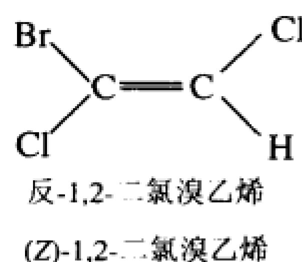
(1) 


(2) 

用顺/反和 *Z/E* 表示烯烃构型是两种不同的方法，不能简单地把顺和 *Z*，反和 *E* 等同看待。例如顺-2-丁烯又可称为（*Z*）-2-丁烯，但反-1,2-二氯溴乙烯不能称（*E*）-1,2-二氯溴乙烯，应是（Z）-1,2-二氯溴乙烯。




顺-2-丁烯
(Z)-2-丁烯




反-1,2-二氯溴乙烯
(Z)-1,2-二氯溴乙烯

## 四、物理性质

### （一）熔点、沸点和密度

烯烃与烷烃类似，分子间以色散力为主要吸引力。沸点、熔点和密度等物理性质随分子量的变化规律亦与烷烃类似。但由于烯烃分子中有 $\pi$ 键的存在，可极化性比 C—C 单键大，因此烯烃分子间的色散力比烷烃略大，沸点比烷烃略高。表 6-1 为一些烯烃的物理常数。在烯烃的顺反异构体中，一般反式异构体有较高的对称性，熔点高于顺式异构体，偶极矩亦有差别，故反式沸点低于顺式。

**表 6-1　一些烯烃的物理常数**

| 名　称 | 分子式 | 熔点℃ | 沸点℃ | 密度（$10^3$kg/m$^3$） |
|---|---|---|---|---|
| 乙烯 | $C_2H_4$ | −169.4 | −102.4 | 0.6100 |
| 丙烯 | $C_3H_6$ | −185 | −47.7 | 0.6104 |
| 1-丁烯 | $C_4H_8$ | −185 | −6.5 | 0.6255 |
| 2-丁烯（顺式） | $C_4H_8$ | −139 | −3.5 | |
| 异丁烯 | $C_4H_8$ | −140.7 | −6.6 | 0.6266 |
| 1-戊烯 | $C_5H_{10}$ | | 31 | 0.6501 |
| 2-甲基-1-丁烯 | $C_5H_{10}$ | | 30.1 | 0.6429 |
| 3-甲基-1-丁烯 | $C_5H_{10}$ | | 20.1 | 0.6340 |
| 1-己烯 | $C_6H_{12}$ | −138 | 63.5 | 0.6747 |
| 1-庚烯 | $C_7H_{14}$ | −119 | 93.1 | 0.6976 |
| 1-辛烯 | $C_8H_{16}$ | −104 | 122.5 | 0.7159 |

### （二）波谱性质

1. 红外吸收光谱　烯烃的特征吸收峰为 C＝C 的伸缩振动和烯碳原子上碳氢键 C＝C—H 的伸缩振动及面外弯曲振动的吸收峰，其数值如下：

| C＝C | C＝C—H | |
|---|---|---|
| 伸缩振动 | 伸缩振动 | 面外弯曲振动 |
| 1675~1640cm$^{-1}$ | 3100~3010cm$^{-1}$ | 1000~675cm$^{-1}$ |

图 6-5 为 1-辛烯的红外吸收光谱图，3080 $cm^{-1}$ 和 1645$cm^{-1}$ 分别为 ═ C—H 和 C ═ C 的伸缩振动相应吸收峰，900 $cm^{-1}$ 为 ═ C—H 的面外弯曲振动吸收峰。

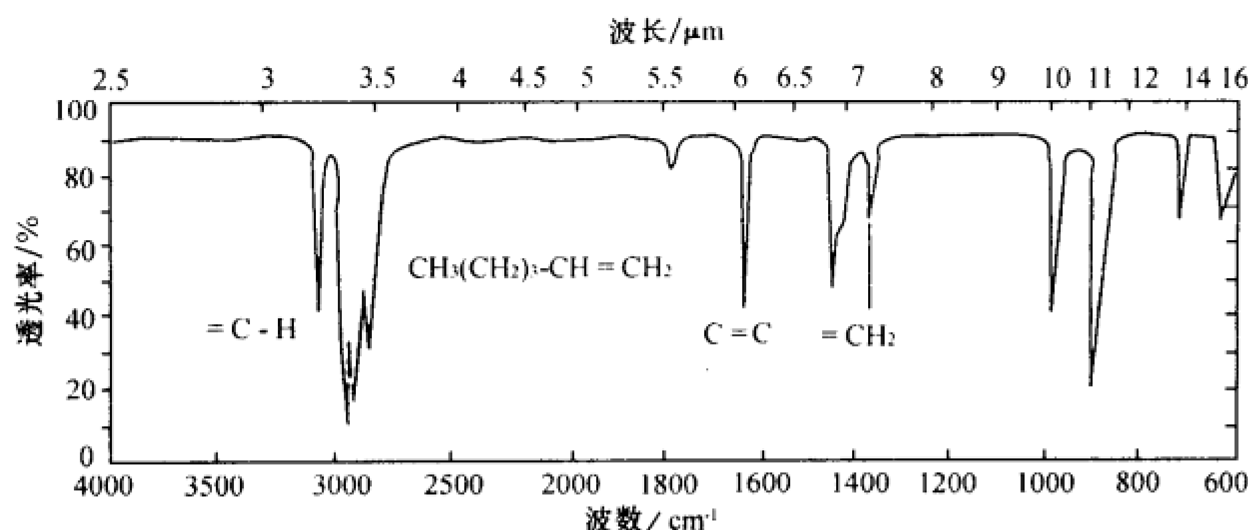



**图 6-5　1-辛烯的红外光谱图**

烯碳原子上 C—H 键弯曲振动的吸收频率与双键上取代基的数目、位置和构型有关。例如：

| | 一取代 | 二取代 | | | 三取代 |
|---|---|---|---|---|---|
| | $R—CH═CH_2$ ； | $R_2C═CH_2$ | $RCH═CHR$ ； | | $R_2C═CHR$ |
| | | | 顺式 | 反式 | |
| $cm^{-1}$ | 1000 和 900 | ~880 | 730~675 | 970~960 | 840~800 |

2. 核磁共振氢谱　C ═ C—H 的氢核比烷烃中的氢核在较低的磁场产生核磁共振，其化学位移 $\delta$ 为 4.5～6.5，比烷烃的化学位移大得多，如乙烯和乙烷分子中氢核的化学位移 $\delta$ 值分别为 5.4 和 0.9。

乙烯双键上的 $\pi$ 电子环电流在外加磁场的影响下产生一个感应磁场，该磁场在双键平面上方和下方的方向与外加磁场方向相反，该处称屏蔽区。但由于磁力线是闭合的，在双键周围侧面，感应磁场的方向却与外加磁场的方向一致，称去屏蔽区，烯氢正处于这个区域内（图 6-6），因此该种氢核在低于乙烷氢核发生共振外加磁场强度下就可以发生核磁共振。

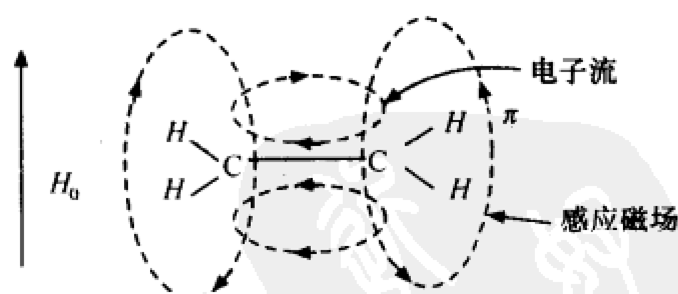
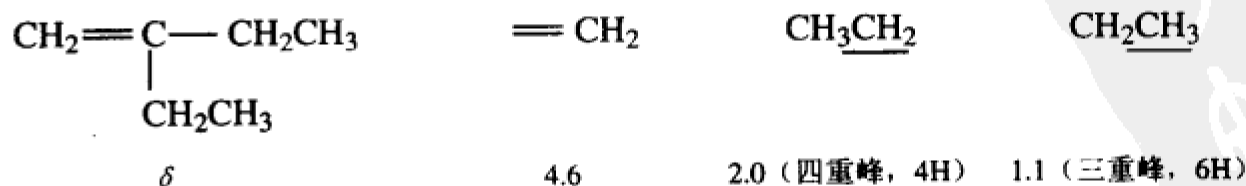



**图 6-6　乙烯的感应磁场对烯氢的去屏蔽作用**

C ═ C—H 中氢核在较低磁场发生共振吸收的另一个因素是烯碳原子为 $sp^2$ 杂化，$sp^2$ 杂化轨道中含 $s$ 成分比 $sp^3$ 的多，使 C—H 的电子云较靠近碳原子，减少了对氢核的屏蔽。图 6-7 为 2-乙基-1-丁烯的核磁共振氢谱，各组氢核的化学位移和裂分情况如下。



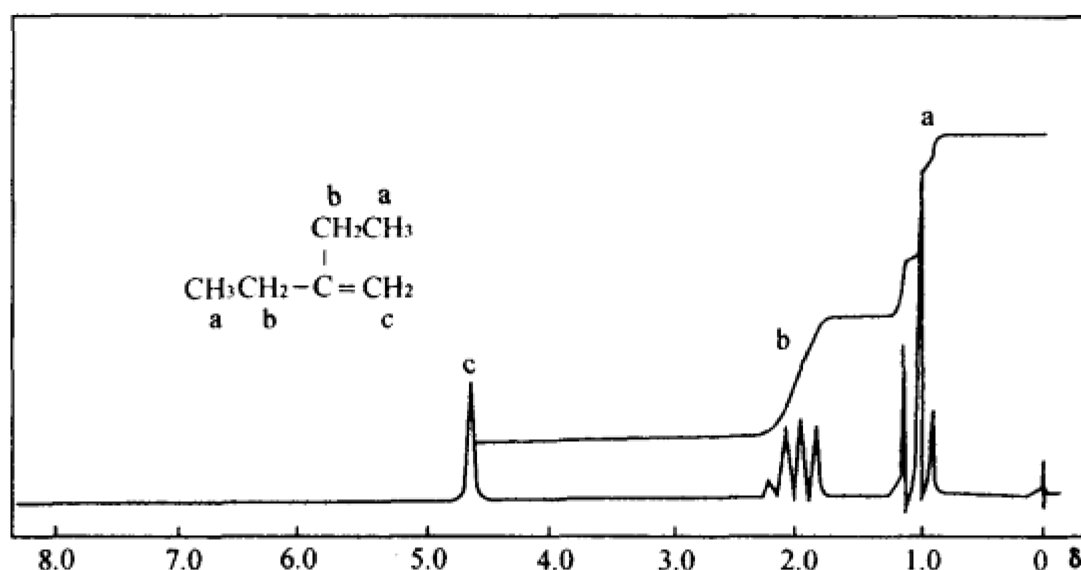



图 6-7 2-乙基-1-丁烯的 $^1$H-NMR 谱图

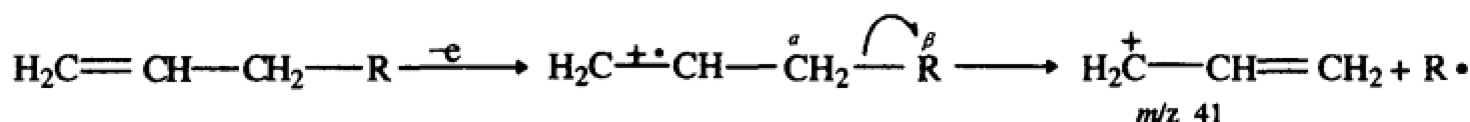
两个双键碳上的氢核 H—C═C—H 可以相互偶合，都呈双重峰。反式比顺式异构体的偶合常数大，前者约为 15Hz，后者约为 10Hz。同一个烯碳上的两个氢核 $C=CH_2$ 若所处的化学环境不同亦可发生偶合，称同碳偶合，其偶合常数很小，约 2Hz。

3. 质谱

烯烃的质谱有如下特征：

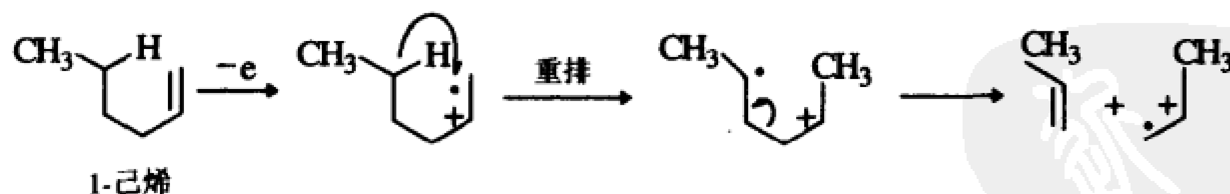
（1）由于烯烃易失去一个 $\pi$ 电子，故烯烃的分子离子峰非常明显，其强度随分子量的增大而减弱。

（2）烯烃质谱的基峰是双键 $\alpha$ $\beta$ 位置 C—C 键的裂解峰，即丙烯基型裂解特征峰。结果是带有双键的裂片具有正电荷。




由于丙烯型裂解，出现 $m/z$ 41,55,69,83 等（$C_nH_{2n-1}$）的离子峰，这些峰比相应的烷烃碎片峰少二个质量单位。

（3）常发生麦氏（麦克拉费蒂（Mclafferty）简称）重排，产生 $C_nH_{2n}$ 离子。例如：




（4）环己烯类发生逆向狄尔斯-阿尔特（Diels-Alder）裂解。（关于狄尔斯-阿尔特反应详见第九章五）




由质谱碎片峰并不能确定双键的位置异构体，因为在裂解过程中常发生双键移位。

练习题 6.5 指出 $\mathrm{(Br)(H)C{=}C(H)(CH_3)}$ 在 $^1$H-NMR 谱图中有几组吸收峰，并指出化学位移大小的次序。

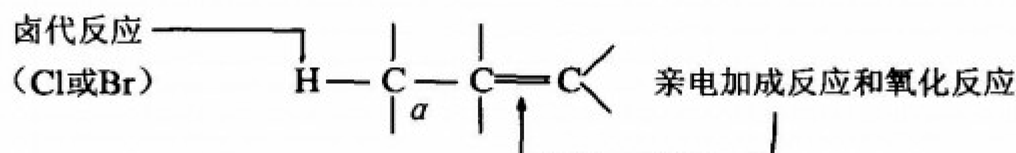
练习题 6.6 下面是丁烯的质谱数据：

| m/2 | 15 | 20 | 26 | 28 | 37.5 | 41 | 52 | 56 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 相对丰度% | 2 | 0.1 | 8 | 27 | 0.1 | 100 | 1 | 39 |

你认为何种质荷比是其特征的离子峰？据此能否确定该烯烃是 1-丁烯或 2-丁烯？

## 五、化学反应

烯烃的官能团是碳碳双键。它由一个 $\sigma$ 键和一个 $\pi$ 键组成。$\pi$ 电子云分布双键平面的上下方，受核的控制差,键能较小，可极化性较大，易给出电子,故化学性质活泼，易发生亲电加成和氧化反应。此外，与 C═C 相邻碳（称 $\alpha$ 碳或烯丙位碳）上的氢易发生卤代反应。




### （一）催化加氢

烯烃在催化剂存在下与氢加成生成饱和烃，称催化加氢或催化氢化，常用的催化剂为分散程度很高的铂（Pt）、钯（Pd）、镍（Ni）等金属细粉。




催化剂的作用是将烯烃和氢吸附在金属表面，使 $\pi$ 键和 H—H 键松弛，降低反应所需的活化能。图 6-8 为催化过程的示意图。

上述催化剂均不溶于有机溶剂，称非均相催化反应。近年来又发展了另一种可溶于有机溶剂的均相催化剂如氯化铑和三苯基膦的配合物 $[(Ph_3P)_3RhCl]$。

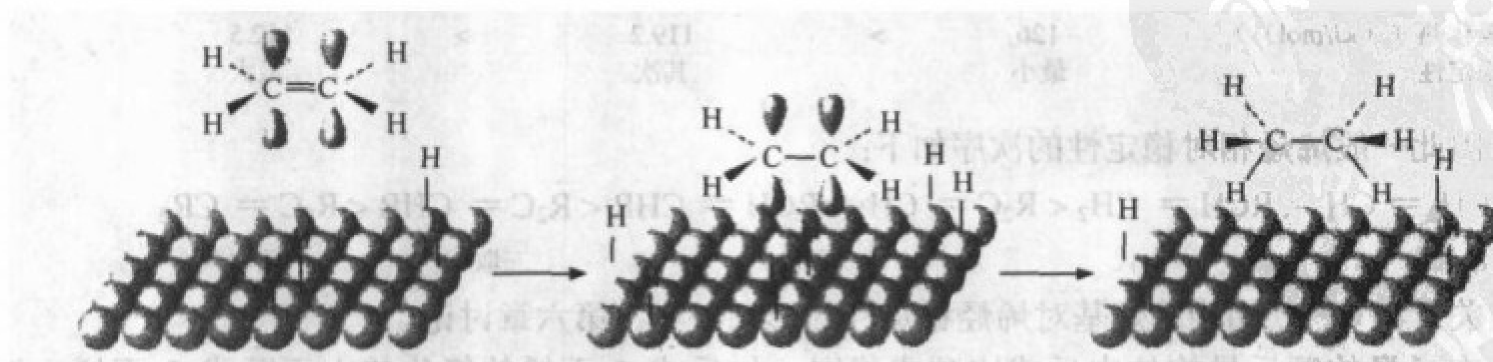
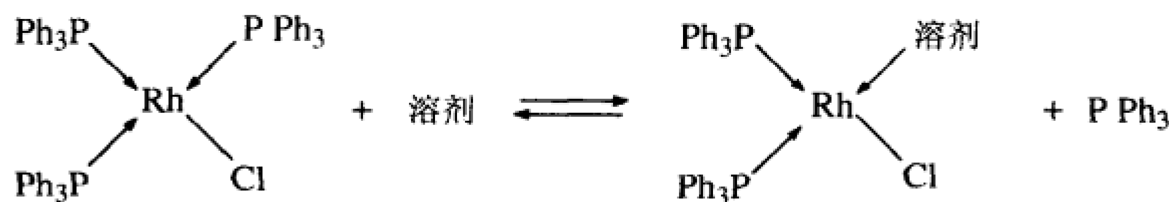


图 6-8 乙烯催化氢化过程示意图

在所有均相氢化催化剂中，使用得最广泛的是威尔克森（Wilkinson）催化剂。威尔克森催化剂是过渡金属铑的配合物，即三-（三苯基膦）氯化铑（I），结构式 RhCl（$PPh_3$）$_3$，此中 Ph 代表苯基 $C_6H_5$。配合基是三苯基膦 $Ph_3P$。

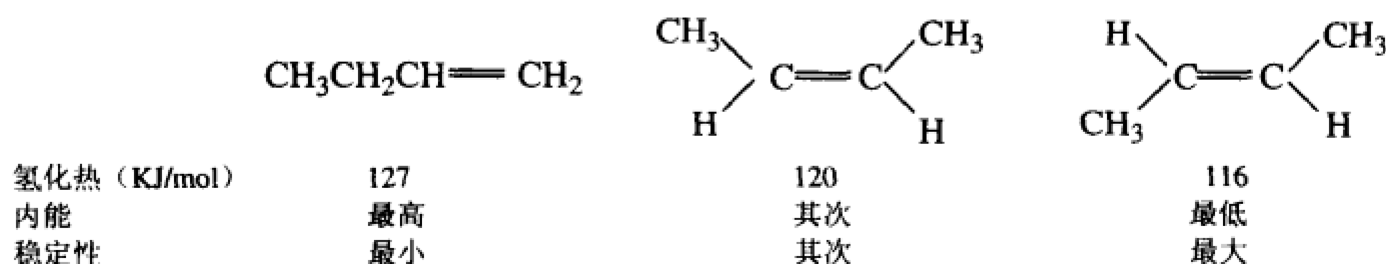
在溶液中，配合物 RhCl（$PPh_3$）$_3$ 被认为可逆地将一个 $PPh_3$ 与一个松弛地结合着的溶剂分子进行交换生成配合物 RhCl（$PPh_3$）$_3$（溶剂）。




催化加氢主要得顺式加成产物

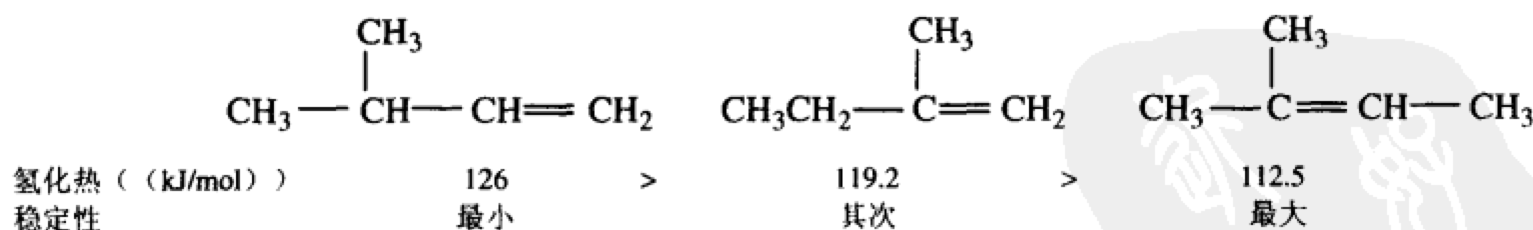



在烯烃的氢化反应中断裂一个 π 键和一个 H—H 键所吸收的能量比形成两个 C—H σ 键放出的能量小，所以氢化反应是放热的。1mol 不饱和化合物（含一个双键）氢化时所放出的热量称氢化热。氢化热就是氢化反应中的反应热 Δ*H*，但不带符号，下面为 1-丁烯、顺-2-丁烯和反-2-丁烯的氢化热。



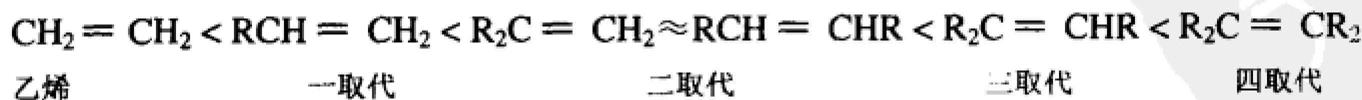

| | | | |
|---|---|---|---|
| 氢化热（KJ/mol） | 127 | 120 | 116 |
| 内能 | 最高 | 其次 | 最低 |
| 稳定性 | 最小 | 其次 | 最大 |

这几种烯烃加氢生成的产物是同一种烷烃，反应中都是断裂一个 π 键和一个 H—H 键和形成两个 C—H 键，但氢化热有差别。这就表明它们的内能有所不同，氢化热大，表明分子的内能大，稳定性小。因此可利用氢化热比较烯烃同分异构体的相对稳定性。从 2-丁烯比 1-丁烯稳定可看出，在双键上连接烷基数目较多的烯烃，其稳定性较大，又如下面三个分子式为 $C_5H_{10}$ 的烯烃，在双键上连有三个烷基的 2-甲基-2 丁烯最稳定。




| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 氢化热（（kJ/mol）） | 126 | > | 119.2 | > | 112.5 |
| 稳定性 | 最小 | | 其次 | | 最大 |

因此一般烯烃相对稳定性的次序如下：



$CH_2=CH_2 < RCH=CH_2 < R_2C=CH_2 \approx RCH=CHR < R_2C=CHR < R_2C=CR_2$

乙烯　一取代　二取代　三取代　四取代

关于与 **C═C** 相连的烷基对烯烃稳定性的影响，将在第六章讨论。

在烯烃的顺反异构体中反式比顺式稳定，如反式 2-丁烯的氢化热大于顺式 2-丁烯。这

是因为顺式 2-丁烯的两个甲基在空间比较拥挤，如图 6-9 所示，存在范德华斥力，分子的内能较高。

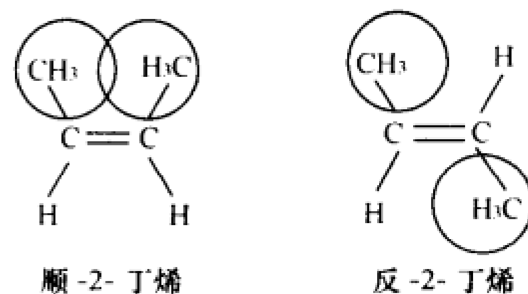
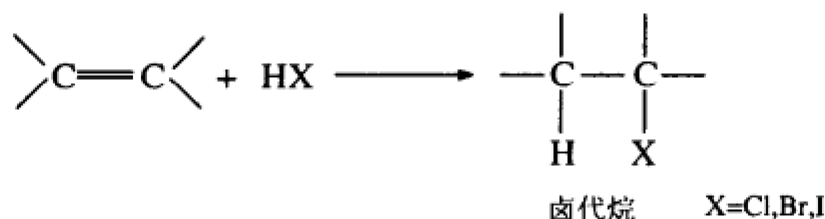



图 6-9 顺式和反式-2-丁烯二个甲基空间障碍的比较

催化氢化在有机合成和有机化合物的结构确证中都有十分重要的用途。由于催化氢化可定量地完成，因此可根据反应所吸收氢气的体积推测分子所含 C═C 键的数目。

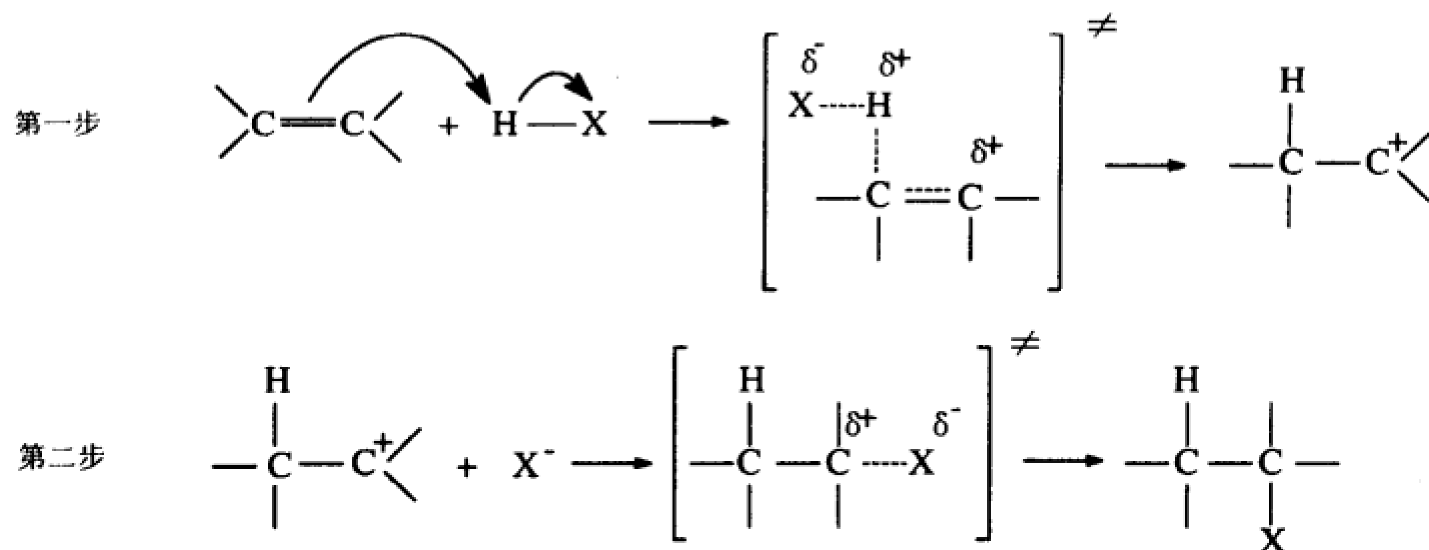
**（二）亲电加成反应**

1. 加卤化氢　烯烃与卤化氢反应生成单卤代烷（一卤代烷）




卤化氢反应活性为 HI > HBr > HCl。氟化氢与烯烃的反应十分猛烈，同时发生聚合等副反应。

（1）反应机理：首先卤化氢中的氢进攻双键上方或下方的 π 电子云，经过渡态生成碳正离子中间体，然后，卤素负离子进攻碳正离子，经第二个过渡态生成卤代烷。




在第一步中涉及共价键的断裂，而第二步是离子间反应，因此第一步即生成碳正离子这一步所需的活化能比第二步高，是决定反应速率的步骤（见图 6-10）。因在这一步中 HX 的氢以质子形式与 π 电子结合，质子带正电荷，因此称为亲电性试剂（Electrophile），由亲电性试剂引起的加成反应称亲电性加成反应（Electrophilic addition）。

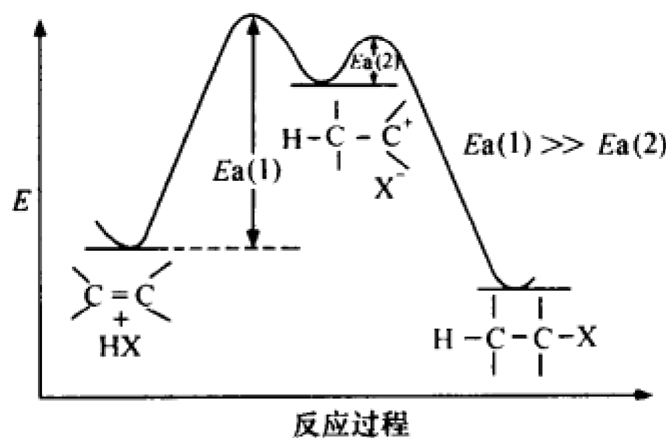
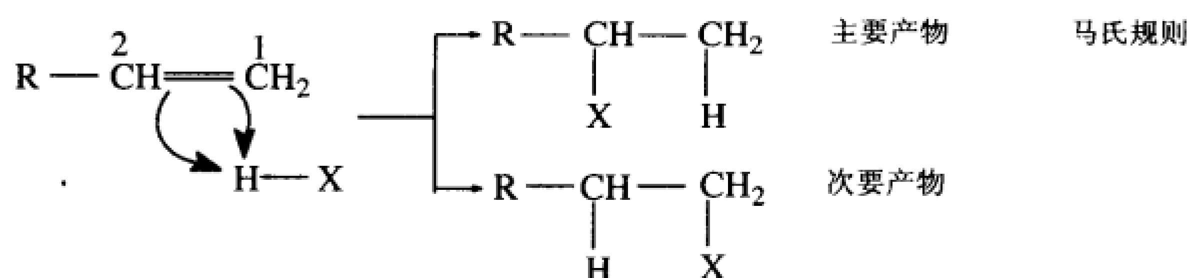
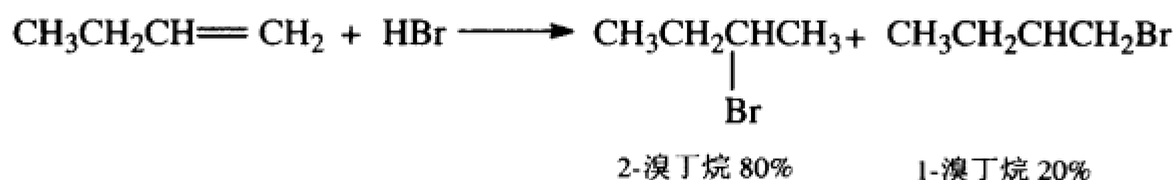



图 6-10 烯烃与氢卤酸加成的势能图

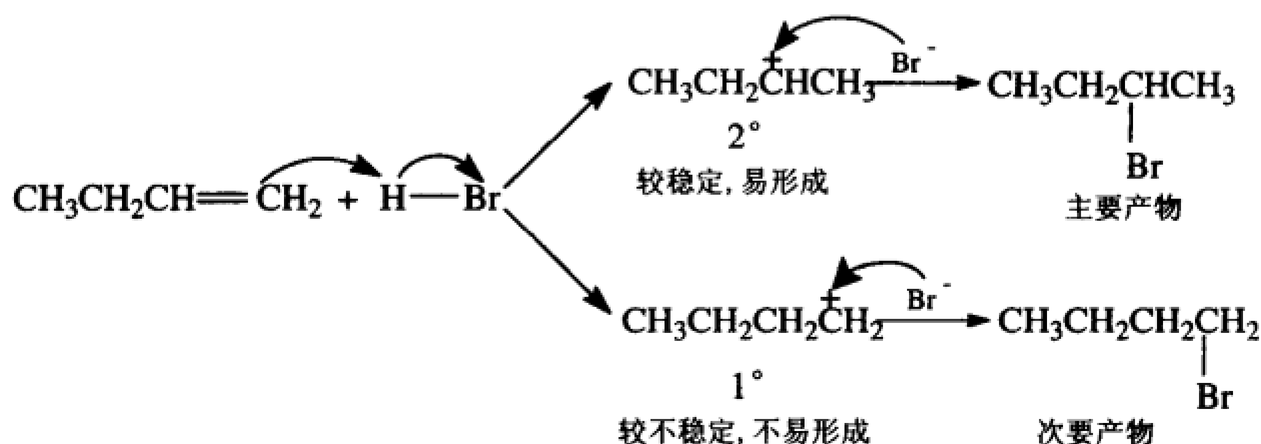
（2）区域选择性和反应活性：不对称烯烃与卤化氢加成预计有两种取向，得两种产物。




在实验中发现，加成产物往往以一种产物为主，如 1-丁烯与 HBr 的加成产物中 2-溴丁烷占 80%，而 1-溴丁烷只占 20%。




1887 年俄国化学家马尔科夫尼可夫（V.M.Markovnikov）根据一些不对称烯烃与 HX 加成所得的主要产物总结出一个经验规则：HX 中氢总是优先加到含氢较多的双键碳原子上，而试剂的其余部分加到双键的另一个碳原子上。这一规则简称马氏规则。




**弗拉基米尔·瓦西列维奇·马尔科夫尼柯夫[Vladimir VasilEvich Markovnikow（1838-1904）]**是少数取得显赫成就的俄国化学家之一，并且在生前就驰誉世界。但他也是个脾气极端暴躁的人。

马尔科夫尼可夫出生于 Nizhny-Novgorod（现在的高尔基市），毕业于喀山大学。随后作为 ButlErov（布特勒洛夫）的助手留校任教。1865 年，马尔科夫尼可夫至德国做访问学者两年。在莱比锡大学为 KolbE（柯尔伯）和海得尔贝格大学的 ErlEnmEyEr 工作。1867 年，马尔科夫尼可夫回到俄国。并于 1869 年被提升为教授。

他载入史册的最大成就是卤氢化物对烯烃的加成规则。他的学说成为结构理论研究的基础，并在 1879 年第一次制得了环丁烷衍生物，且在 1889 年第一次制得环戊烷衍生物。

马尔科夫尼可夫实验室在莫斯科是相当大的，并且在结构理论和化学方面的研究都是首屈一指的。马尔科夫尼可夫的研究成果后来被广泛应用于高加索地区的原油调查工作中。

马氏规则现在可从反应机理给以解释（以 1-丁烯加溴化氢为例说明）。1-丁烯与质子结合可得仲和伯两种碳正离子，前者较后者稳定，生成仲碳正离子所需的活化能较小，反应速率快。由于加成反应的总速率由这一步控制，因此经仲碳正离子所得的 2-溴丁烷为主要产物（图 6-11

为碳正离子稳定性与加成取向的示意图）。

由此可见，加成反应的区域选择性取决于碳正离子的稳定性。根据此原则即可理解下面这个反应的加成取向：3,3,3-三氟丙烯和氯化氢反应时，氯化氢中氢是加到反应物双键中含氢较少的碳原子上。

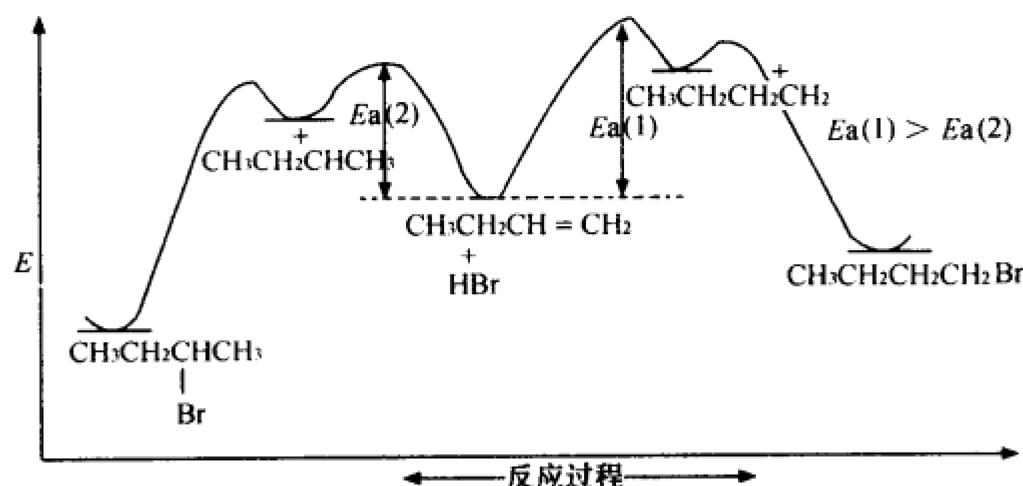
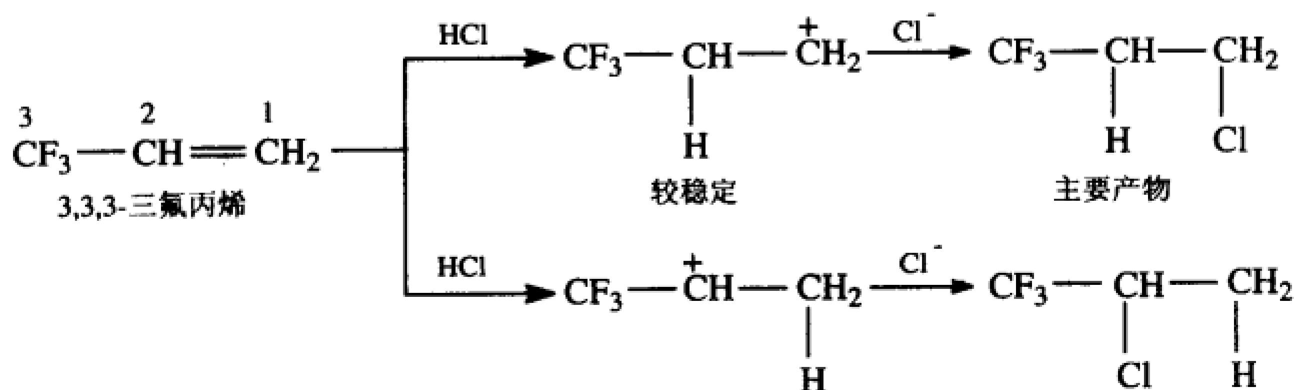



图 6-11 碳正离子的稳定性与加成取向




这是由于氟原子的电负性很大，使三氟甲基成为强的吸电子基。在反应第一步中氢质子加到 $C_1$ 和 $C_2$ 上分别产生碳正离子 $CF_3\overset{+}{C}HCH_3$ 和 $CF_3CH_2\overset{+}{C}H_2$，前者虽为 2° 碳正离子，但因 $CF_3$ 与中心碳原子直接相连，由于它的强吸电子作用，使碳正离子更不稳定，后者的 $CF_3$ 与中心碳原子间接相连，影响小一些，所以 $CF_3CH_2\overset{+}{C}H_2$ 比 $CF_3\overset{+}{C}HCH_3$ 稳定，生成速率较快，导致质子主要加到碳碳双键上含氢较少的碳原子上。所以马氏规则应当是”当不对称试剂与双键发生亲电性加成时，试剂中正电性部分主要加到能形成较稳定碳正离子的那个碳原子上”。

碳碳双键上所连的基团（或原子）不仅影响加 HX 的取向，还影响双键的反应活性。例如异丁烯、丁烯、丙烯和氯乙烯与 HX 加成的活性有差别，其活性次序如下：



$$(CH_3)_2C=CH_2 > CH_3CH_2CH=CH_2 > CH_2=CH_2 > CH_2=CHCl$$

其原因与双键加 HX 有区域选择类似，是由于反应第一步（决定反应速度步骤）中产生的碳正离子稳定性不同，碳正离子的稳定性越大，加成速率越快。异丁烯、1-丁烯、丙烯和氯乙烯产生的碳正离子和相对稳定性如下：

$$\underset{\text{叔}}{(CH_3)_3C^+} > \underset{\text{仲}}{(CH_3)_2CH^+} > \underset{\text{伯}}{CH_3CH_2^+} > CH_3CHCl^+$$

在氯乙烯与 HCl 加成产生的碳正离子中，氯原子是吸电子基，导致其稳定性比伯碳正离子还小，所以氯乙烯的反应活性最小。

烷基通过给电子的诱导作用对碳正离子有稳定化作用，除这种作用外，还有另一种作用：围绕碳正离子的 $\alpha$C−C 旋转，当带正电荷碳原子的 $p$ 轨道轴和 $\alpha$ −C−H 键的 $\sigma$ 轨道轴在同一平面时，这两个轨道可发生部分重叠（见图 6-12），使部分正电荷可分散到甲基上，起稳定碳正离子的作用。这种现象称超共轭作用（详见第七章四）。甲基越多，正电荷分散的可能性越大，碳正离子就越稳定，因此烷基碳正离子的稳定性次序是：3° > 2° > 1° > $\overset{+}{C}H_3$

图 6-12 乙基碳正离子中的超共轭

> 练习题 6.7 写出（1）、（2）和（3）分别加 HBr 的主要产物：
>
> (1) 亚甲基环己烷 (2) 环己烯 (3) 甲基环丙烷
>
> 练习题 6.8 写出 1-戊烯和异丁烯加 HBr 的主要产物，哪一个烯烃的加成速率较快，并给以解释。

（3）碳正离子的重排：卤代烷的 SN1 反应经碳正离子中间体，往往有重排产物。烯烃与 HX 加成亦经碳正离子中间体，所以亦有重排产物，如 3-甲基-1-丁烯与 HCl 加成可得正常产物 3-甲基-2-氯丁烷外，还有重排产物 2-甲基-2-氯丁烷，其反应过程如下：

$$(CH_3)_2CHCH{=}CH_2 + H{-}Cl \longrightarrow (CH_3)_2\underset{|}{\overset{H}{C}}{-}\overset{+}{C}H{-}CH_3\ (2°) \xrightarrow{Cl^-} (CH_3)_2CH\overset{Cl}{C}HCH_3$$

3-甲基-2-氯丁烷（正常产物）

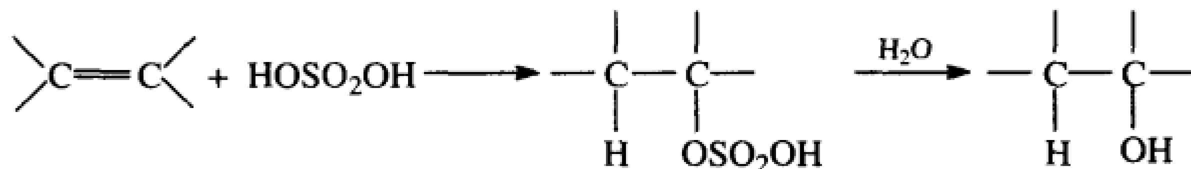
重排（氢转移）

$$(CH_3)_2\overset{+}{C}{-}\overset{H}{C}H{-}CH_3\ (3°) \xrightarrow{Cl^-} (CH_3)_2\overset{Cl}{C}{-}CH_2CH_3$$

2-甲基-2-氯丁烷（重排产物）

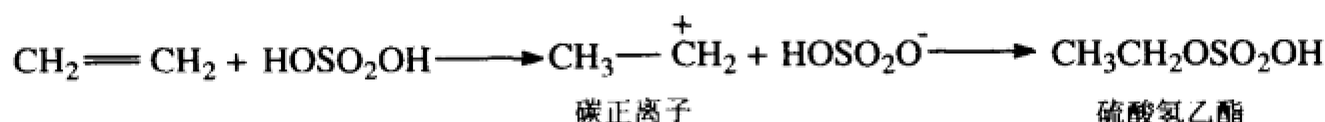
在重排时氢带着一对电子（$H^-$）转移到相邻带正电荷的碳原子上，形成较稳定的叔碳正离子，它再与氯负离子结合产生重排产物。

2．加硫酸　烯烃可与浓硫酸反应，质子和硫酸氢根分别加到双键两个碳原子上形成硫酸氢酯。

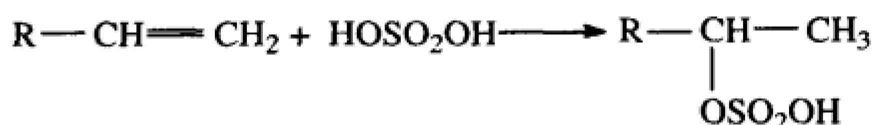


硫酸氢酯可被水解转变成醇，这是工业上制备醇的方法之一。

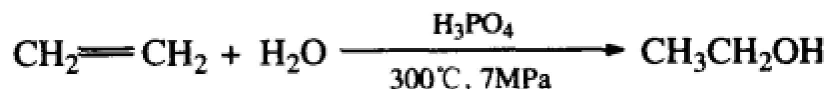
加成的机理与烯烃加 HX 类似，是亲电性加成反应，即先产生碳正离子中间体，再与硫酸氢根负离子结合得到产物。



不对称烯烃与硫酸加成的取向亦符合马氏规则。



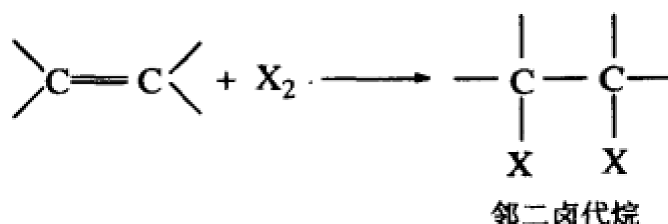
烯烃通过硫酸氢酯制备醇的方法称间接水合法。烯烃亦可在酸催化下直接水合转变成醇。如乙烯在磷酸催化下，在 300℃和 7Mpa 压力下与水反应生成醇。



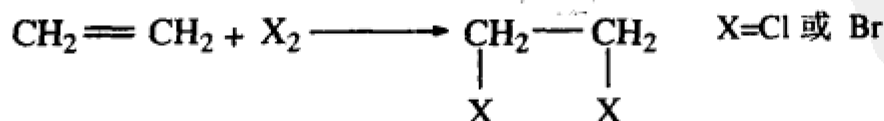
由于受马氏规则的限制，通过上述方法制得的醇（除乙醇）都是仲醇和叔醇。

3．加卤素

烯烃与卤素加成得邻二卤代烷



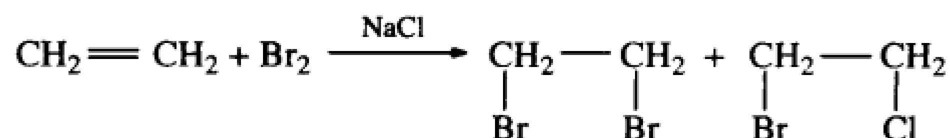
卤素的活性次序为 $F_2 > Cl_2 > Br_2 > I_2$。氟与烯烃反应十分剧烈，同时伴随其它副反应。碘与烯烃一般不反应，所以常用氯和溴与烯烃反应，以制得邻二溴和二氯化合物，如：



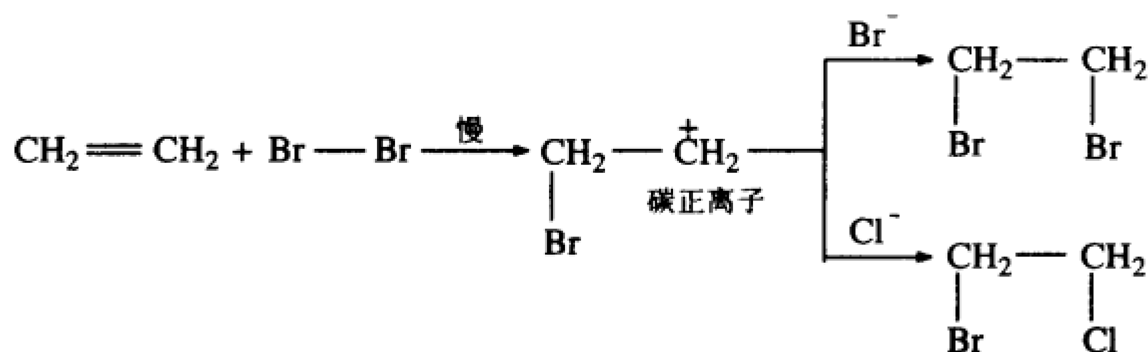
将烯烃加入溴的四氯化碳溶液，溴的红棕色很快褪去（烯烃是非极性物质，用溴的四氯化碳溶液而不用溴水）。此可作为 C ═ C 双键的鉴别方法。

下面讨论烯与卤素加成的反应机理：烯烃与卤素加成不需光照或高温（引发游离基反应的

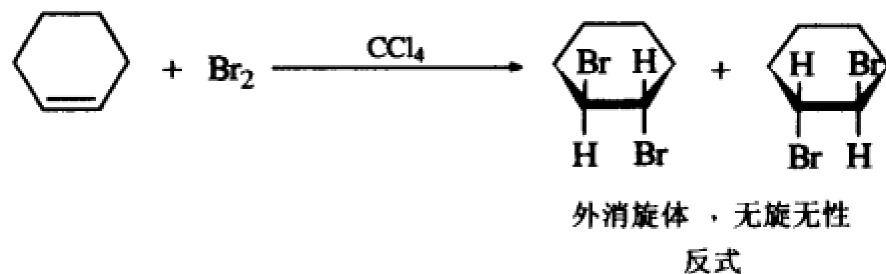
条件），而极性条件能使反应加快。如烯烃和溴在干燥的四氯化碳中反应很慢，要几小时甚至几天才能完成；当四氯化碳中有少量水存在时，加成反应就能迅速进行。此外，当反应介质中有氯化钠存在，反应产物中有氯负离子参与的产物。如



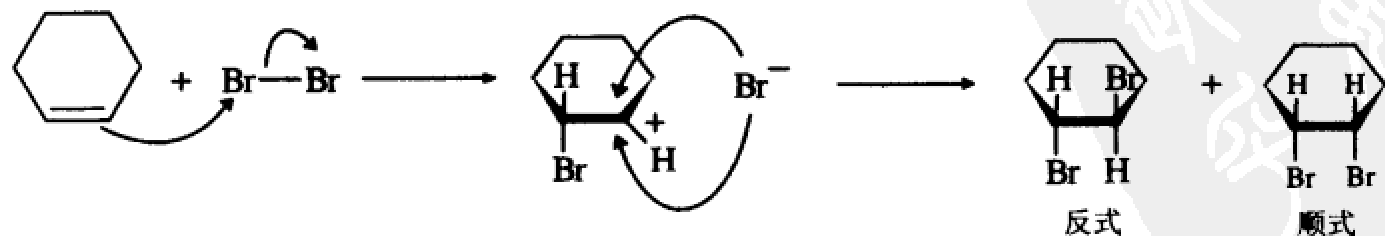

从上述实验事实认为，烯烃与 $Br_2$ 加成是共价键异裂的离子型反应，反应分两个步骤进行，第一步是 $Br_2$ 分子受 $\pi$ 电子的影响，极化成 $\overset{\delta^+}{Br}—\overset{\delta^-}{Br}$，它的正端具亲电性，进攻 C ═ C 双键的 $\pi$ 电子云，并接受一对 $\pi$ 电子形成 C—Br 键,同时 Br—Br 键断裂，产生碳正离子和溴负离子；第二步，溴负离子和碳正离子很快结合，转变成邻二溴代烷。若反应介质中有其它负离子如氯负离子存在，亦可与碳正离子结合产生 2-氯-1-溴乙烷。



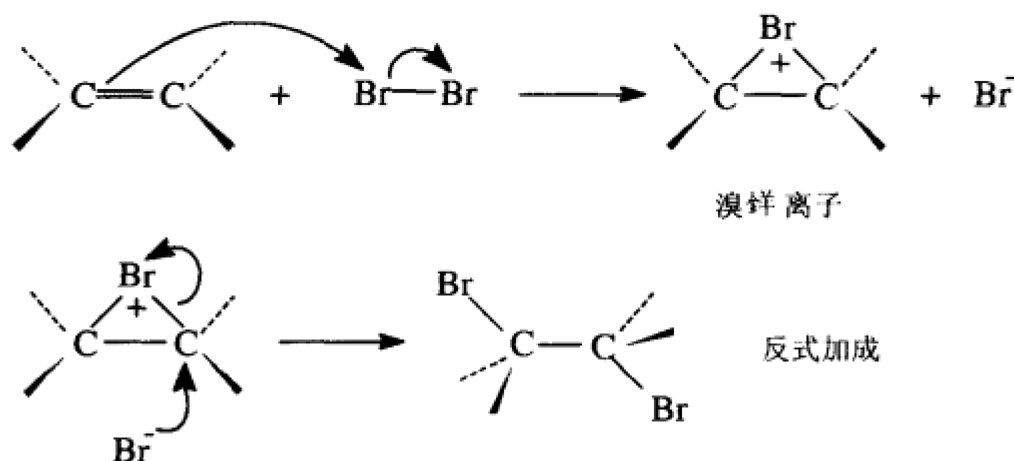

这一反应机理和当时观察到的事实相符。但在进一步研究中发现，反应的立体化学不能用此机理解释。如环己烯与 $Br_2$ 加成应有顺式和反式 1，2-二溴环己烷，但实际只得反式 1，2-二溴乙烷，收率可达 77～85%。



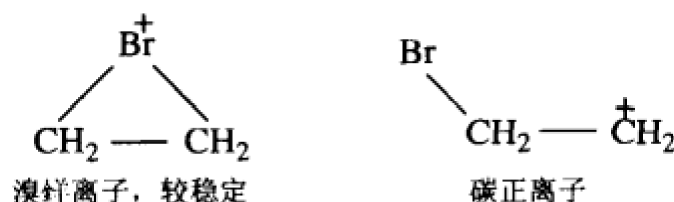

如按上述经碳正离子中间体，则反应的第二步中，$Br^-$可从碳正离子平面的上方或下方进攻，且机会相等，应得反式和顺式产物的混合物。



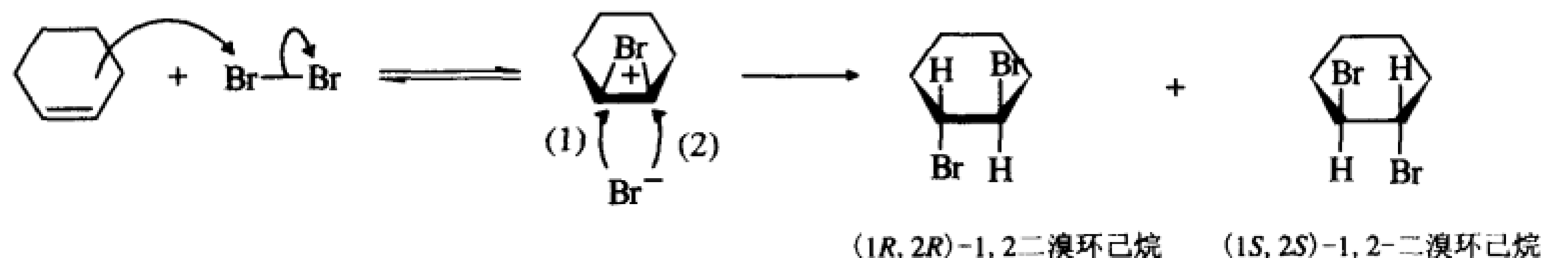

根据反应的立体化学又提出了另一种反应机理，认为在加成反应的第一步中形成环状的溴鎓离子（cyclic bromonium ion），第二步溴负离子从三元环的背面进攻，生成二溴代物。反应结果是两个溴从双键的两侧加到烯烃分子中，这种加成方式称反式加成。



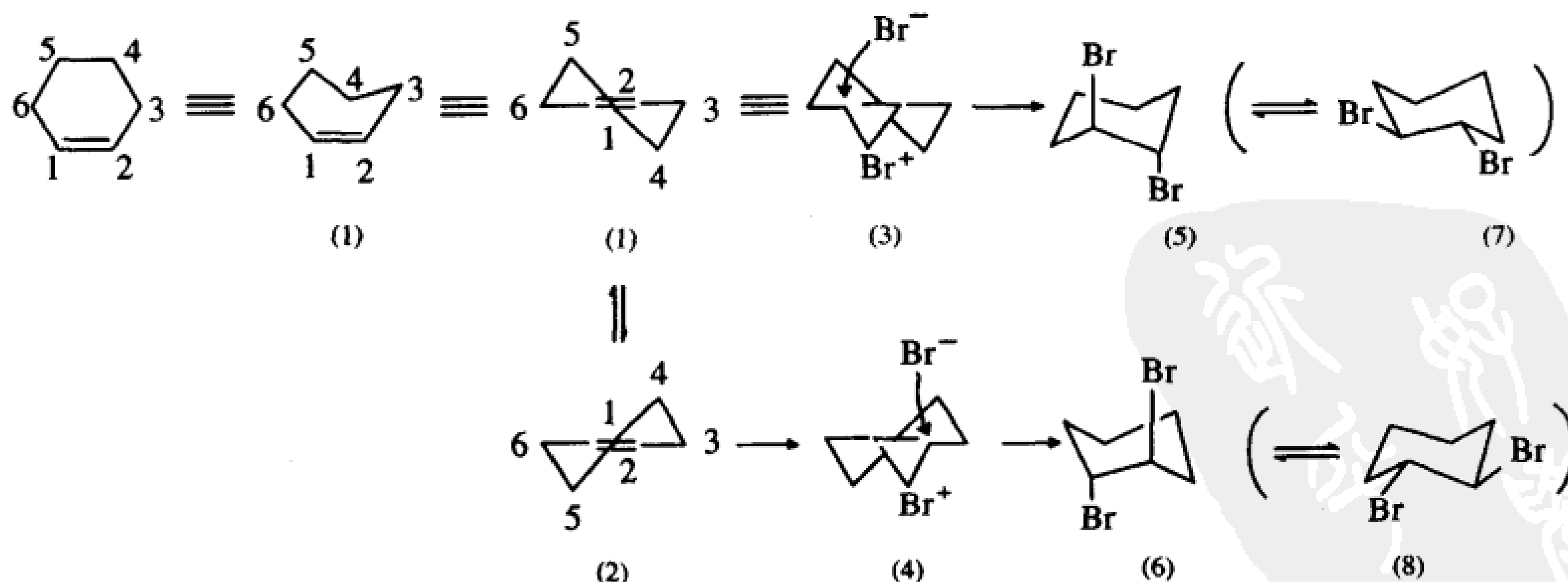

若在反应介质中有氯负离子或其他负离子，它们亦可进攻溴𬭩离子，形成相应的产物。三元环的溴𬭩离子可能是由碳正离子接受 $\alpha$ 位上溴的一对电子产生的，它的溴原子和两个碳原子外层都是八个电子，比缺电子的碳正离子稳定。但由于三元环的张力很大，仍很活泼，一经形成，很快进行下一步反应。




如上述环己烯与 $Br_2$ 加成得反式加成产物（±体）的机理如下：




环己烯的优势构象和1,2-二溴环己烷的椅式构象：环己烯的优势构象为半椅式构象如（1）式，两个双键和与它们相连的两个碳即 $C_3$、$C_2$、$C_1$ 和 $C_6$ 四个碳原子处于同一平面上，其他两个环碳原子 $C_4$ 和 $C_5$ 分别在环平面的上边和下边。式（1）可翻转成另一个半椅式构象（2）。

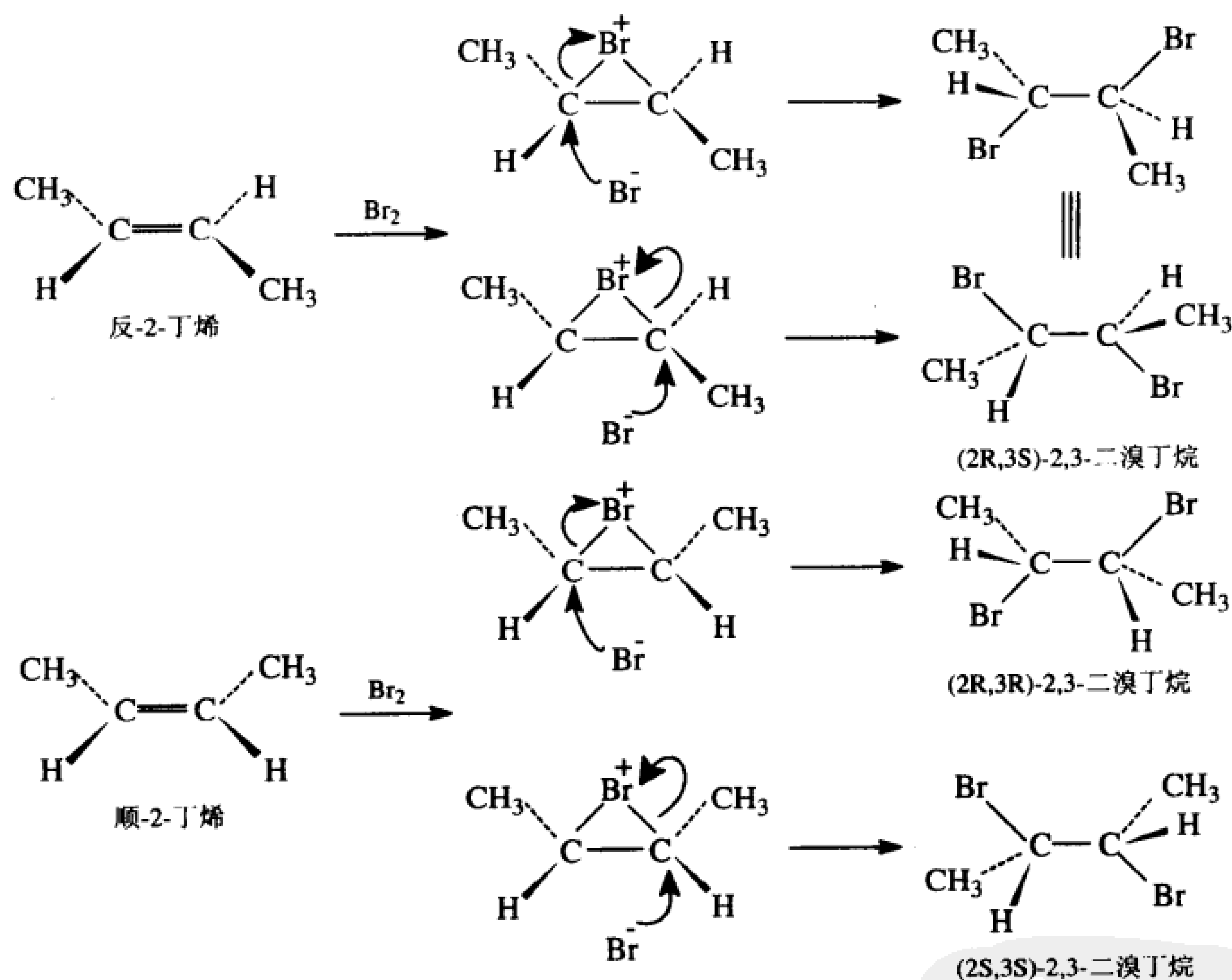



当（1）和（2）和溴加成时，先分别经溴𬭩离子（3）和（4）后，$Br^-$ 再以（3）和（4）的三元环背面进攻，成两个溴原子都处于 $a$ 键（双 $a$ 构象）的1，2-二溴产物（5）和（6）。（5）和（6）可翻环变成双 $e$ 构象的（7）和（8），（5）和（7），（6）和（8）可相互转变。在一般情况下，双 $e$ 构象为优势构成，但因在

反-1,2-二溴环正烷双 *e* 构象（7）和（8）中，两个 C—Br（Br—C—C—Br）键处于邻位交叉，有偶极—偶极相互作用，此作用与双 *a* 构象的（5）和（6）中的 1,3 相互作用力几乎相等，互相抵消，因此达平衡时，（5）和（7），（6）和（8）的量亦几乎相等。由于（5）和（6）、（7）和（8）都互有对映体，量又相同，都为外消旋体，因此 $Br_2$ 与环己烯加成产物是无旋无性的。

环己烯与 $Br_2$ 加成可有几种立体异构体生成，但在此反应中只产生了一种产物。当一个反应有可能产生几种立体异构体，但实际只产生或优先产生一种立体异构体（或一对对映体）时，此类反应称立体选择性反应（stereoselective reaction）。

顺和反 2-丁烯与 $Br_2$ 加成，分别生成外消旋和内消旋的 2，3-二溴丁烷，同样是反式加成的结果。



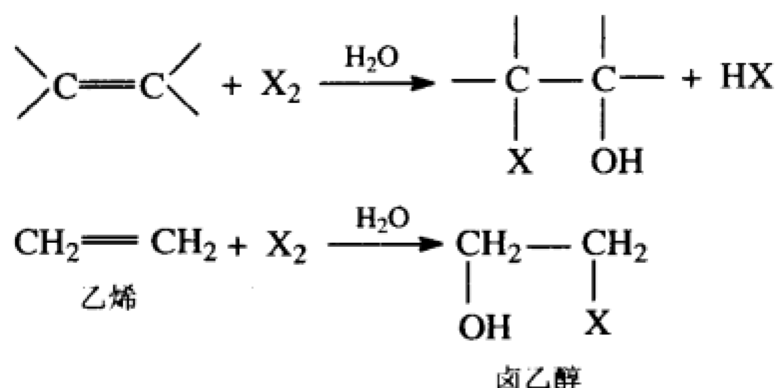

在这两个反应中，反应物在立体化学是有区别的，产物在立体化学上亦是不同的，这样的反应称立体专一性反应（stereoselectivity）。

在一般情况下，双键与溴加成经溴鎓离子中间体，得反式加成产物。氟的电负性很大，很难给出电子和产生氟鎓离子。氯的电负性比溴大，形成氯鎓离子的倾向比溴小，当双键上连有使碳正离子稳定性加大的取代基如苯基时，可经碳正离子（或离子对）中间体进行反应。总之，双键与卤素加成机理受卤素的性质和取代基的影响，这里不作进一步讨论。

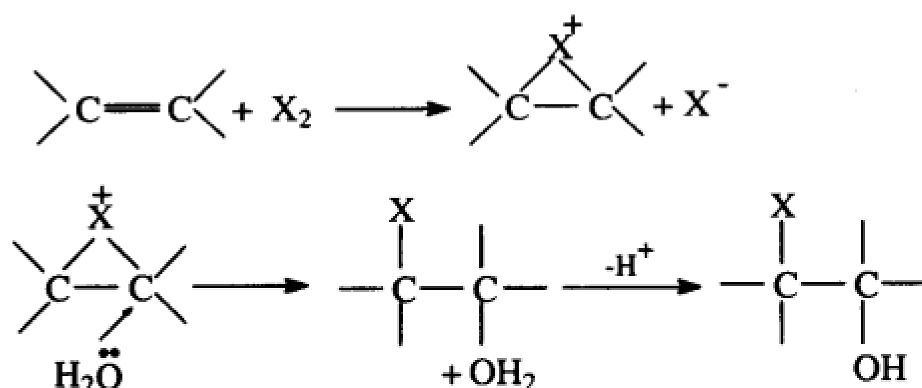
练习题 6.9　写出反-3-己烯与溴加成产物的结构式。

练习题6.10 反-2-丁烯与$Br_2$加成若经碳正离子中间体，将会产生什么样的立体化学结果？
练习题6.11 异戊烯加溴化氢的产物是否有构型异构体，反应是否有立体选择性，并给以解释。
练习题6.12 环己烯与$Br_2$加成，得外消旋产物。用反应历程说明此立体化学结果。

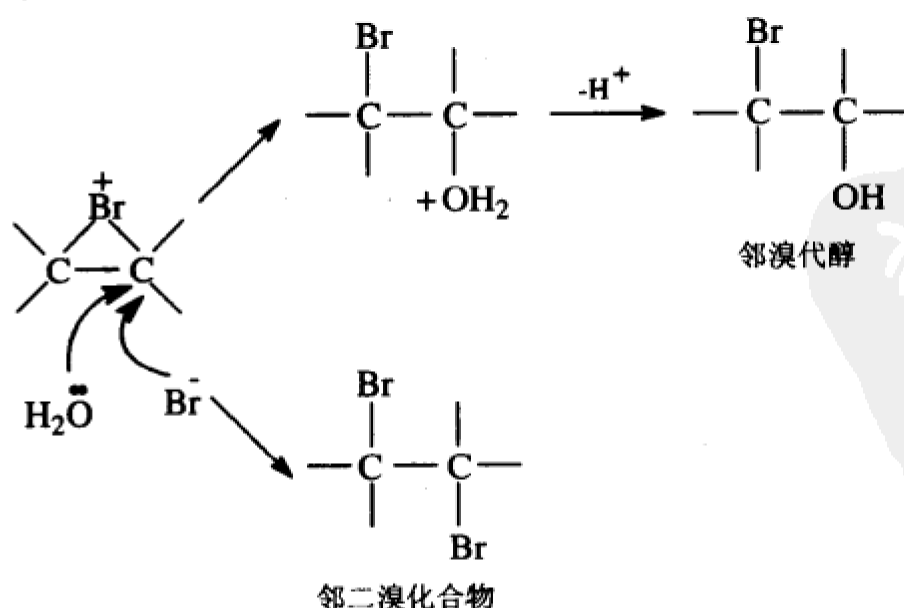
4. 加次卤酸 烯烃与氯或溴在水溶液中反应，主要产物为邻氯（溴）代醇，相当于在双键上加了一分子次卤酸。




经研究表明反应机理如下：第一步亦生成卤鎓离子中间体；第二步水（$H_2O$）分子从三元环的背面进攻，最后得反式加成的产物。




在第一步中生成卤鎓离子的同时产生了卤负离子，它亦可进攻卤鎓离子转变成邻二卤代物，因此 $X^-$和 $H_2\ddot{O}$ 竞争性进攻卤鎓离子。但由于水是溶剂，大量存在，因此主要得邻卤代醇，下面是$Br^-$和 $H_2\ddot{O}$ 进攻溴鎓离子的反应式。




若卤素与烃在醇溶液中反应，因醇 $R\ddot{O}H$ 的氧原子亦有未共用电子对，亦可进攻环状的卤鎓离子而生成邻烷氧基卤代烷，如：

$$CH_3CH=CH_2 + Br_2 \xrightarrow{CH_3OH} CH_3CH(OCH_3)-CH_2Br$$

2-甲氧基-1-溴丙烷

不对称烯烃在上述条件下反应，产生卤素加到双键含氢较多碳原子上的邻卤代醇。如：

$$(CH_3)_2\overset{2}{C}=\overset{1}{C}H_2 + Br_2 \xrightarrow{H_2O} (CH_3)_2C(OH)-CH_2Br$$

这种加成方式可能由于环状中间体的 $C_2$ 受二个甲基的给电子影响，容纳正电荷的能力比 $C_1$ 强，因此易断裂 $C_2$—Br 键，$H_2O$ 分子加到 $C_2$ 的碳正离子上。

$$(CH_3)_2C=CH_2 + Br-Br \longrightarrow (CH_3)_2\overset{+}{C}(\cdots Br \cdots)CH_2 \xrightarrow{H-\ddot{O}-H} (CH_3)_2C(\overset{+}{O}H_2)-CH_2-Br$$

$$\longrightarrow (CH_3)_2C(OH)-CH_2Br + H^+$$

练习题 6.13　写出 1-丁烯与溴在乙醇液中反应的产物及其反应机理。

**（三）自由基加成反应**

烯烃在过氧化物存在下与溴化氢反应得反马氏规则的加成产物，如

$$CH_3CH=CH_2 + HBr \xrightarrow{过氧化物} CH_3-CH(H)-CH_2Br$$

$$CH_3CH=CH_2 + HBr \xrightarrow{无过氧化物} CH_3-CH(Br)-CH_2(H)$$

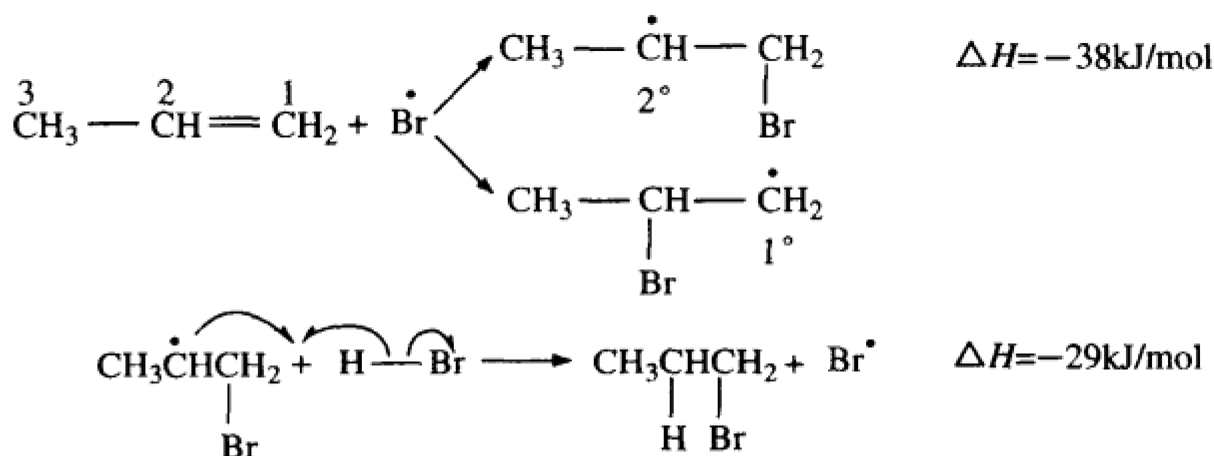
反马氏规则的加成是由过氧化物引起的，所以称过氧化物效应。最常用的过氧化物(R—O—O—R）是过氧化苯甲酰（$(R-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-)_2$），过氧化物中O—O键的解离能较小，一般在 146.5～209.3kJ/mol，易均裂成游离基，使加成反应按自由基加成机理进行。

链的引发

$$R-O-O-R \longrightarrow 2RO\cdot$$

$$R\dot{O} + H-Br \longrightarrow ROH + Br\cdot$$

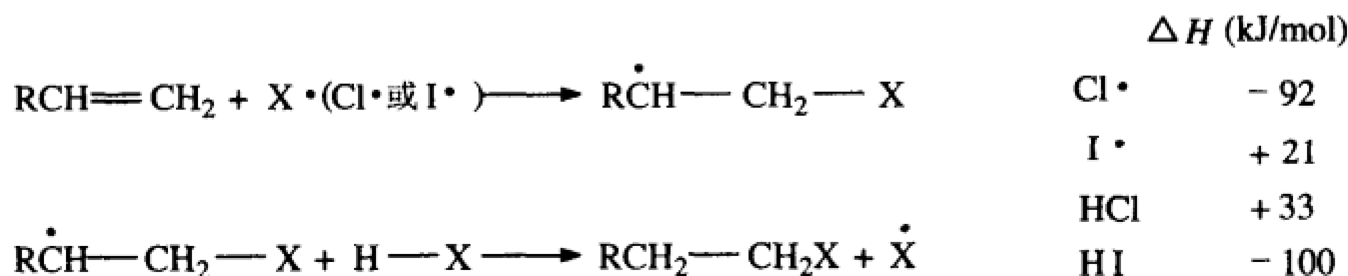
链的增长
（循环反应）



链的终止（反应式略）

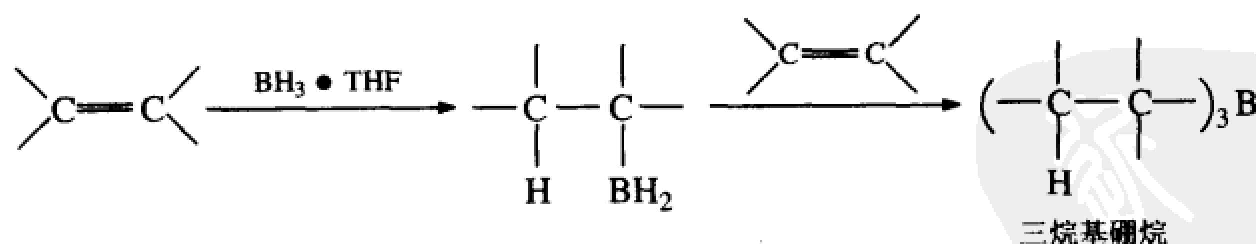
在链的增长阶段中，溴原子加到 C═C 双键的 $C_1$ 上，产生仲自由基；加到 $C_2$ 上则生成伯自由基，前者比后者稳定，反应所需的活化能较小，生成速率快。由于这一步是控制速率的步骤，因此主要得反马氏规则加成产物。由此可见，在过氧化物存在下烯烃加溴化氢的”反常”现象是由其反应机理引起的，对自由基机理来说是正常的。

氯化氢和碘化氢没有过氧化物效应，加成取向仍符合马氏规则。H—Cl 的键能较大，在链增长阶段与烷基自由基反应产生氯原子（Cl·）这一步是吸热反应，因此 Cl·虽活泼，但不易生成。HI 虽易产生 I·，但 I·不活泼，与烯烃加成这一步是吸热反应，不易和烯烃加成。



(四) 硼氢化反应

烯烃与硼烷在醚[如四氢呋喃（THF）和二缩乙二醇二甲醚（$CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$）]溶液中与硼烷反应生成烷基硼烷。硼烷中的硼原子和氢原子分别加到碳碳双键的两个碳原子上，此反应称硼氢化反应。

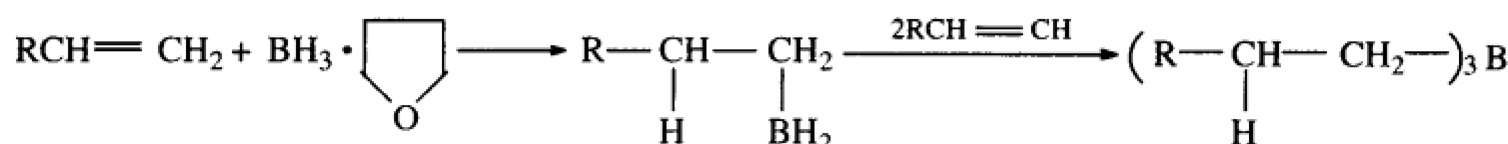


$BH_3$（甲硼烷）分子中的硼原子外层只有六个电子，很不稳定，两个甲硼烷很易结合成乙硼烷 $B_2H_6$。乙硼烷是一个能自燃的有毒气体，它在四氢呋喃中可生成甲硼烷的配合物（$BH_3$·THF）。乙硼烷可通过下列反应制备。

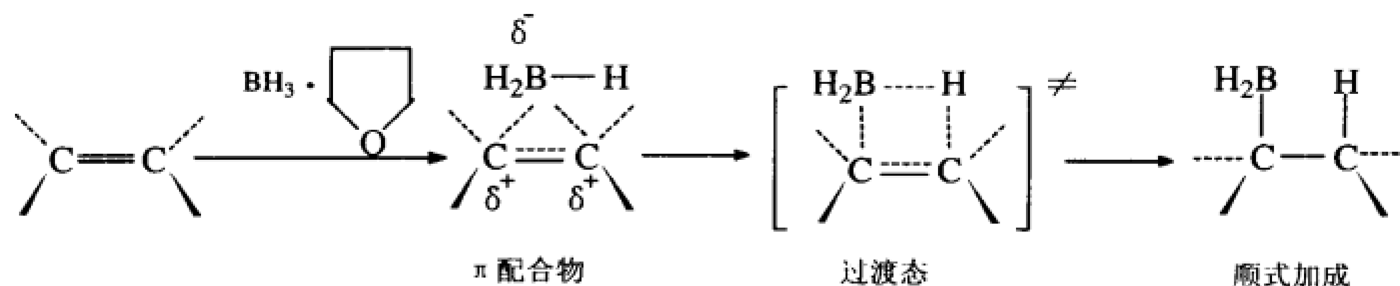


由于硼烷中的硼原子外层是缺电子的，它是一个很强的亲电性试剂，它和不对称烯烃加成

时，缺电子的硼原子加到 C—C 双键上含氢较多的碳原子上。




硼氢化反应除有很高的区域选择性外，还有很高的立体选择性，得顺式加成产物。硼氢化反应的反应机理可用下式表示。




烷基硼烷在碱性条件下用过氧化氢处理转变成醇。




烯烃经硼氢化和氧化转变成醇，总称为硼氢化—氧化反应，总的结果是烯烃分子中加了一分子水。此法可从烯烃制得伯醇。烯烃经硫酸氢酯或酸催化水合只能合成仲醇和叔醇（除乙醇外）。

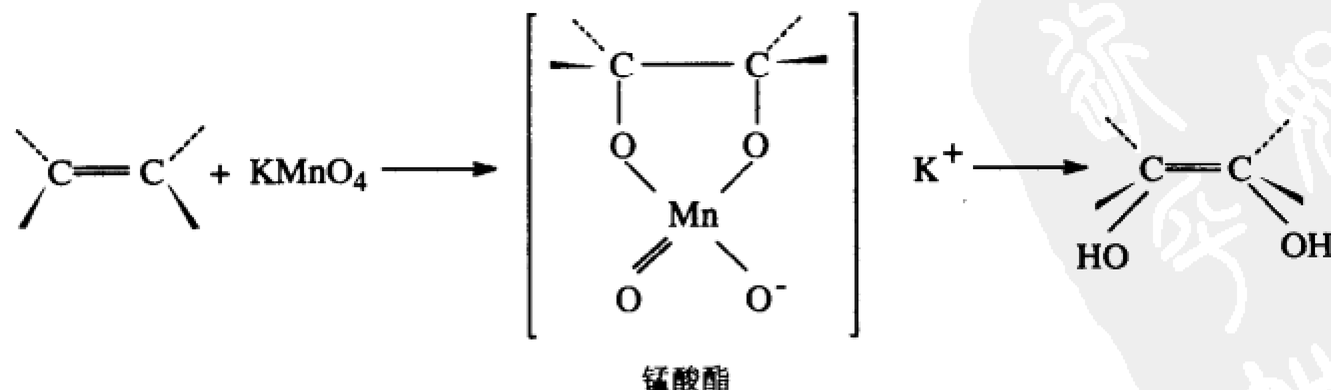
练习题 6.14　完成反应式:




**（五）氧化反应**

如上所述，碳碳双键中的 π 电子受核的控制吸引力较小，因此烯烃很易给出电子，发生亲电加成反应。此外，双键也容易被氧化，氧化产物的结构取决于试剂和反应条件。

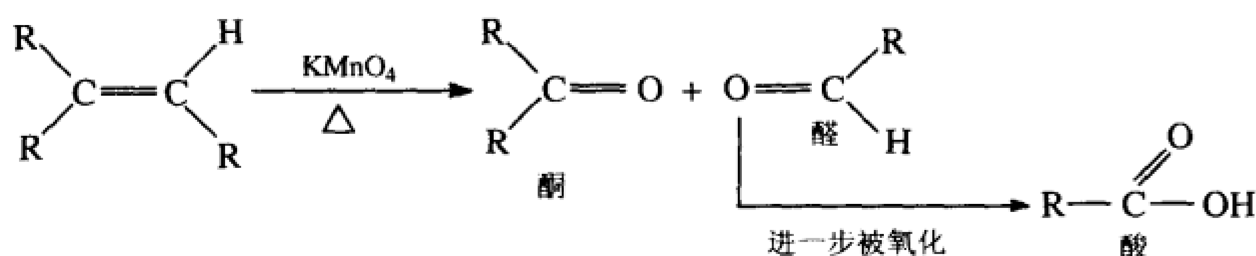
1. 高锰酸钾氧化　烯烃与冷稀、碱性高锰酸钾水溶液反应得邻二醇。反应经环状锰酸酯中间体，因此，两个羟基是在双键的同侧生成的。



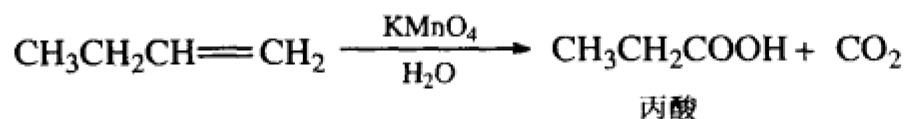

锰酸酯

邻二醇很易被进一步氧化成酮或酸，一般收率不高，但在反应中高锰酸钾的颜色能很快褪去，因此可作烯烃的鉴别反应。如用浓的、热的或酸性高锰酸钾氧化，反应条件比较强烈，则

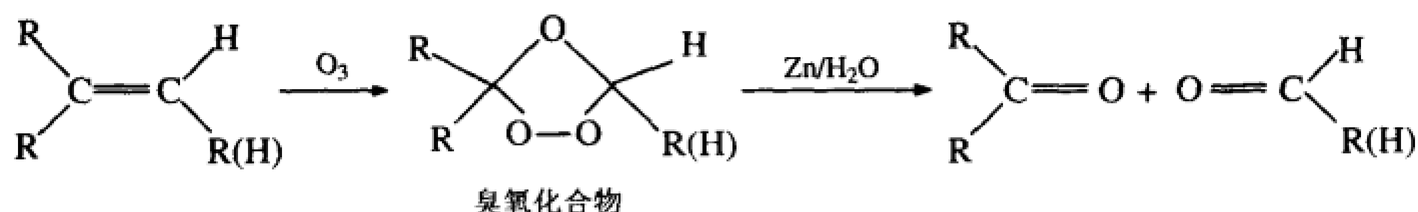
发生 C—C 双键的断裂，生成酮、酸或酮和酸的混合物。




氧化产物的结构取决于双键碳上氢（烯氢）被烷基取代的情况，双键中 RCH— 和 $H_2C$— 部分分别被氧化成酮、酸和二氧化碳，如



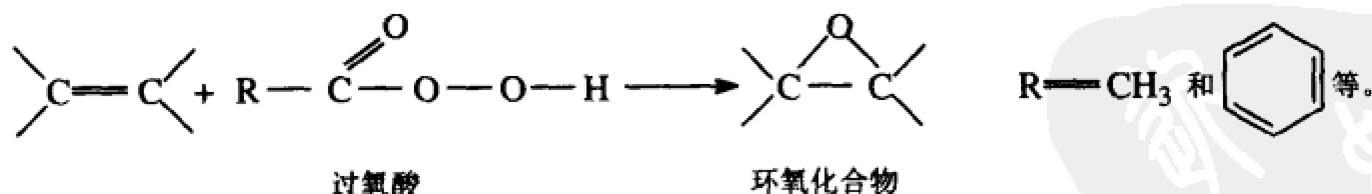

2. 臭氧化反应　将含有 6%—8%臭氧的氧气通入烯烃或烯烃的溶液中，很快能生成臭氧化物，反应可定量地完成。臭氧化物很易爆炸，可不经分离进行下一步反应。如在还原剂（最常用锌粉）存在下用水处理则能产生酮和醛或两者混合物。




产物的结构亦是由双键碳上烷基取代情况决定的，反应物中 $R_2C=$ 部分变成酮，(H)RCH = 部分变成醛。臭氧化合物在水解时还有过氧化氢形成，锌粉的作用是除去反应中产生的过氧化氢，以防醛氧化成酸。烯烃的臭氧化反应亦可用来测定烯烃的结构。

> 练习题 6.15　烯烃（1）和（2）用 $KMnO_4$，氧化，（1）得一种产物丙酸，而（2）的氧化产物为戊酸和二氧化碳，试写出（1）和（2）的结构式。若（1）和（2）用臭氧氧化，再用锌水处理将得到什么产物？

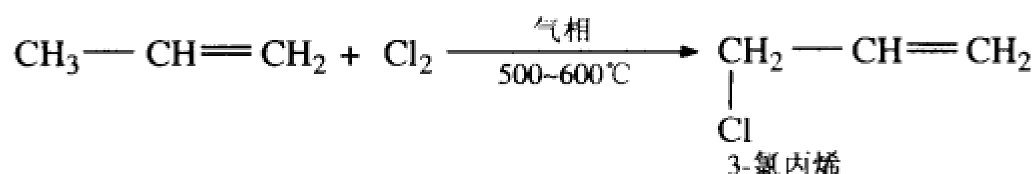
3. 过氧酸氧化　烯烃能被过氧酸氧化成环氧化合物。




环氧化合物在有机合成中有十分重要的用途，它可转变成邻二醇和氨基醇等一系列有机化合物（见第五章环氧化合物）。最常用的有机过氧酸为过氧乙酸（R 为甲基）和过氧苯甲酸（R 为苯基）等。

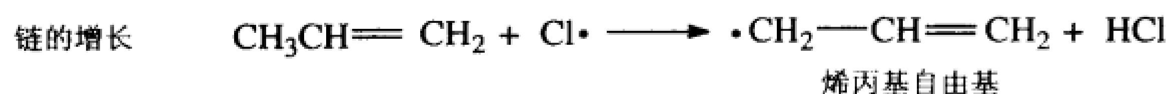
**（六）α-氢的卤代反应**

与碳碳双键相邻的碳原子称 α-碳原子或烯丙位碳原子，与此相连的氢称 α-氢或烯丙位氢。在高温或光照下，α-氢易被卤素取代，如丙烯高温氯代得 3-氯丙烯。




$\alpha$-H 卤代反应机理与烷烃卤代反应一样，是自由基取代反应，生成自由基的一步是决定反应速率的步骤。



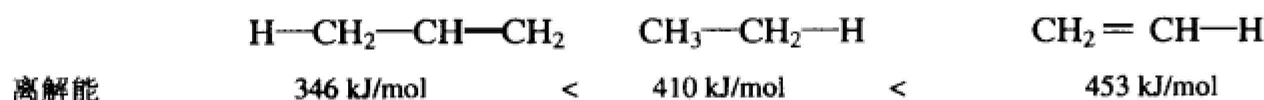







链的终止　　　　（反应式略）

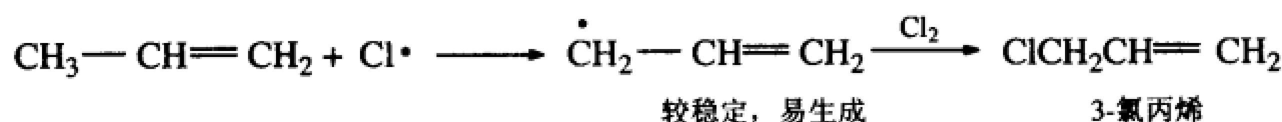
烯烃高温氯代时，取代反应总是发生在 $\alpha$-H 上，具有较高的区域选择性。原因在于 $\alpha$C—H 的离解能较小，只有 364kJ/mol，而烷烃（乙烷）和烯烃（乙烯）C—H 的离解能分别为 410 和 453 kJ/mol。



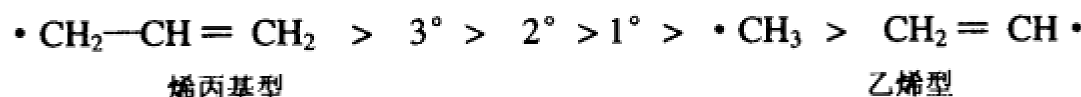




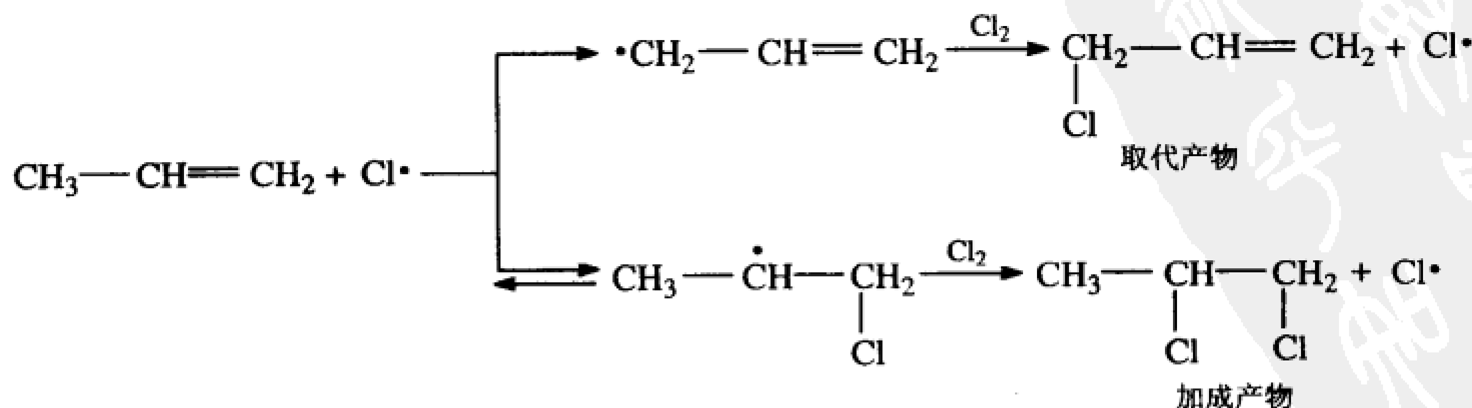
在讨论烷烃卤代反应时已指出，C—H 的解离能越小，解离后的自由基越稳定，在反应中越易生成。烯烃的 $\alpha$C—H 键的解离能最小，因此氯原子进攻丙烯时，主要夺取 $\alpha$-H，产生较稳定的烯丙基自由基，进而生成 $\alpha$-H 被取代的 3-氯丙烯。




烯丙基自由基还比仲和叔自由基稳定（丙烷和叔丁烷 2℃—H 和 3℃—H 的解离能分别为 397 和 380 kJ/mol），因此自由基相对稳定性的次序如下

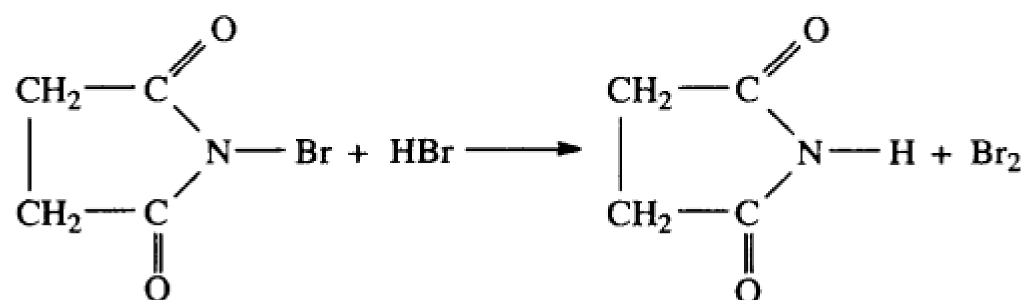



烯烃与卤素在室温下发生亲电加成反应；在高温下除发生自由基取代反应外，还可能有自由基加成反应发生，如



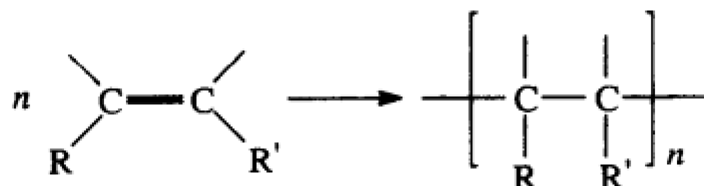
但由于 $CH_3\dot{C}HCH_2Cl$ 属仲自由基，稳定性比烯丙基自由基小，因此取代反应的速率比加成反应快。为更有利于发生取代反应，应在氯的浓度低的条件下进行，这是因为加成反应产生的自由基的稳定性差，很易回复成原来的丙烯和氯原子，若反应物中氯的浓度很低，该自由基与氯的碰撞几率少，更不利于转变成加成产物。

α-H 的溴代常用 N-溴代丁二酰亚胺（英文简写为 NBS），它与反应体系中存在的极少量的酸作用慢慢转变成溴，为反应提供低浓度的溴。生成的溴在自由基引发剂作用下变成溴原子，进行自由基取代反应。



**（七）聚合反应**

烯烃在一定条件下可发生分子间的自身加成，形成分子量很大的聚合物。



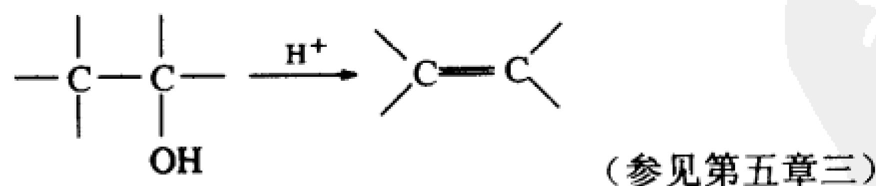
反应通过自由基或离子型加成机理进行。如变换烯烃双键上的取代基，可得各种不同结构的聚合物，从而得到性质各异的高分子材料。

## 六、制　备

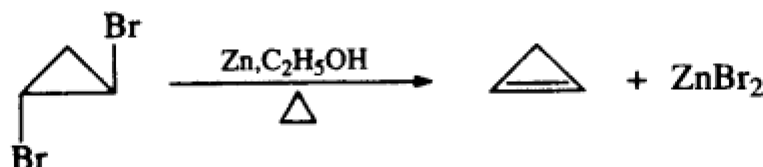
**（一）炔烃还原**



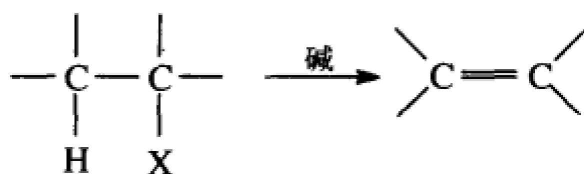
**（二）醇脱水**



**（三）1,2－二卤代烷脱卤素**



**（四）卤代烷脱卤代氢**




通过卤代物消除反应形成碳碳双键是有机化学中重要反应类型之一。但由于在同一反应条件下，还伴随亲核取代反应，消除反应本身还涉及区域选择性和立体化学等问题，因此在第四章已介绍消除反应的取向、活性和机理的基础上，下面再讨论两个问题。了解这些内容对判断反应向某一方向进行将十分有益。

1. E2 消除的立体化学　在 E2 反应中，C—H 和 C—X 键的断裂及 $\pi$ 键的形成是同时进行的，在过渡态时，卤素的 $\alpha$ 和 $\beta$－碳原子间已有部分 $\pi$ 键形成，E2 过渡态中轨道结合状态如图 6-13 所示。形成这样结构的过渡态需要卤代烷中 C—H 和 C—X 处于共平面，因为部分 $\pi$ 键是由两个碳原子上早期产生的 $p$ 轨道重叠形成的（见图 6-13），只有当这两个轨道处于共平面时才能重叠程度最大，过渡态的稳定性最大，使 $E2$ 反应容易发生。

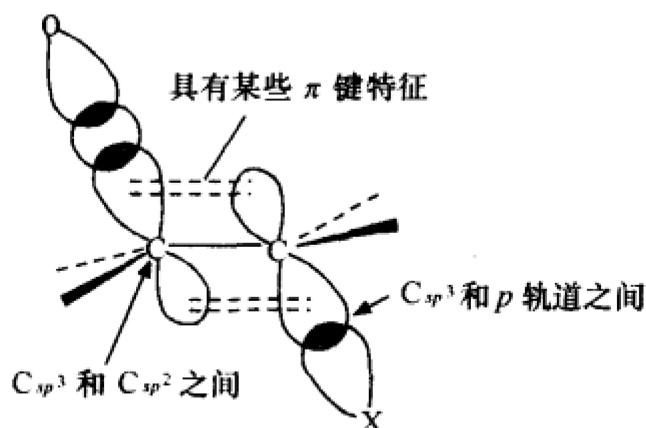
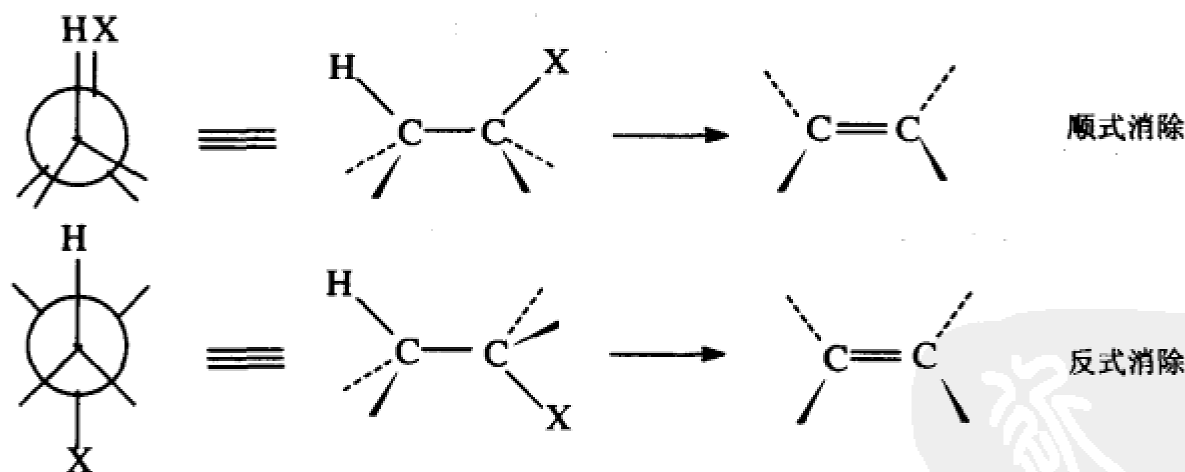
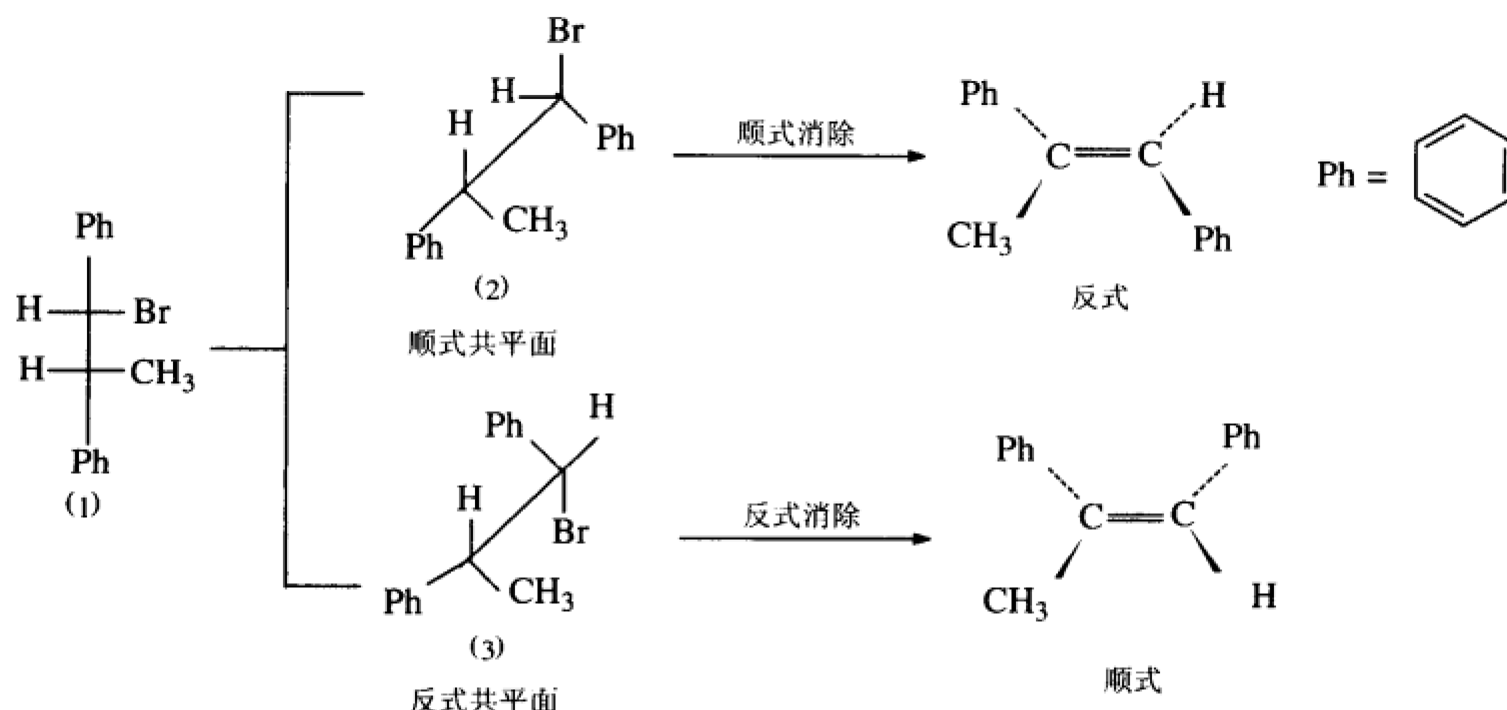



**图 6-13　E2 过渡态中的轨道结合状态**

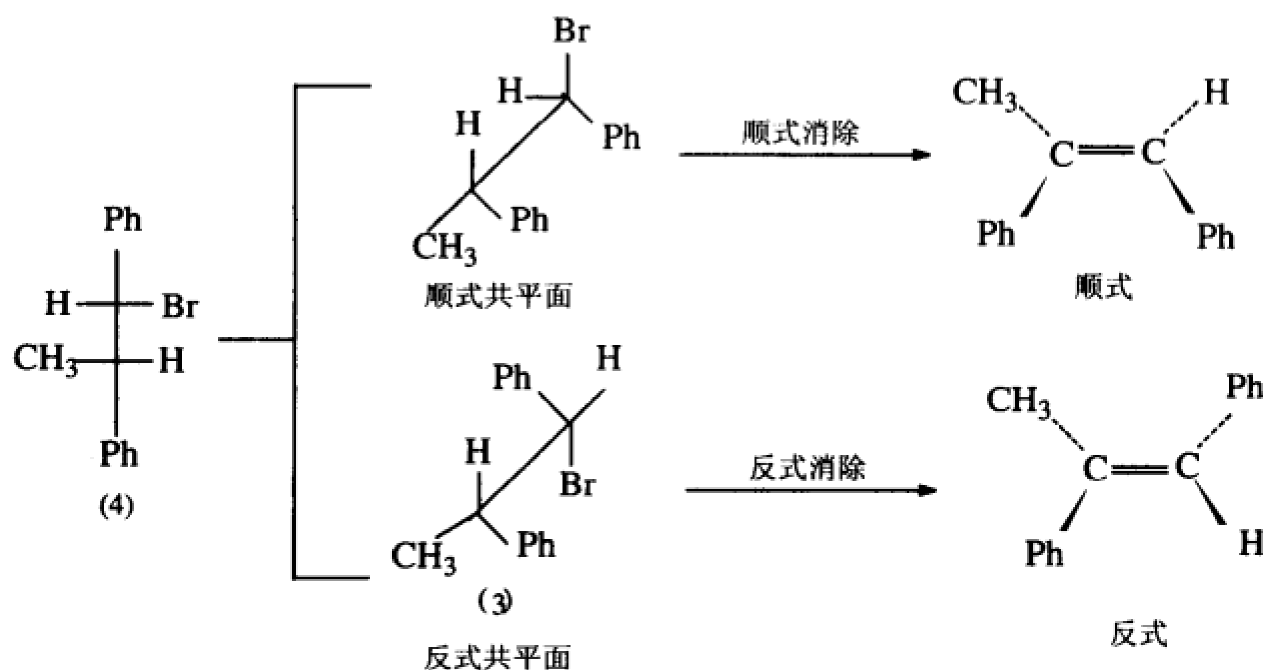
能满足 C—H 和 C—X 处于共平面的有以下两种构象，一种是处于顺式共平面位置，另一种处于反式共平面位置。




实验研究表明，在大多数情况下卤代烷的 E2 消除以反式消除的方式进行的。例如赤式-1-溴-1,2-二苯基丙烷（1），C—H 和 C—Br 顺式和反式共平面以式（2）和（3）表示，若进行顺式消除，应得反式烯烃，若反式消除则得顺式烯烃。实验结果得顺式烯烃，这就表明反应是以反式消除方式进行的。




苏式-1-溴-1,2 二苯基丙烷（4）在 E2 反应中得反式烯烃，亦是反式消除 HBr 的。




E2 反应消除 HX 易按反式消除方式进行，是由于交叉式构象比重叠式构象能量低，而且氢和卤素处于较远位置，对试剂进攻 β—H 和 X 的离去都是有利的，图 6-14 为反式消除和顺式消除时过渡态的构象。

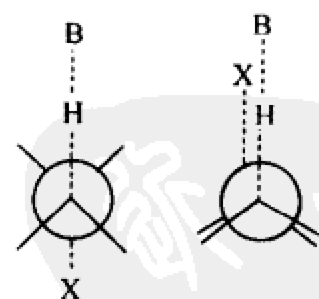
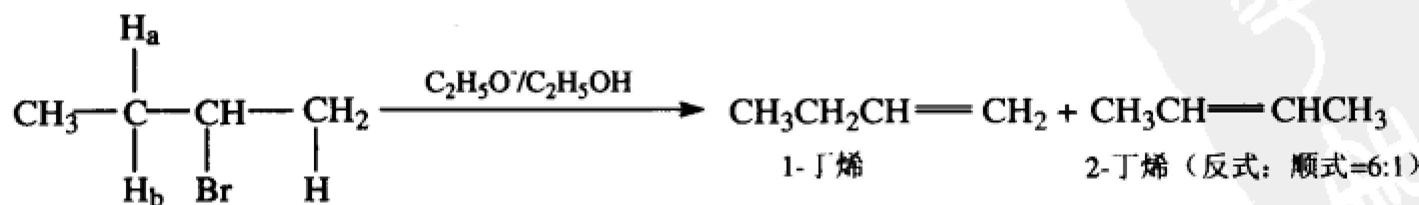


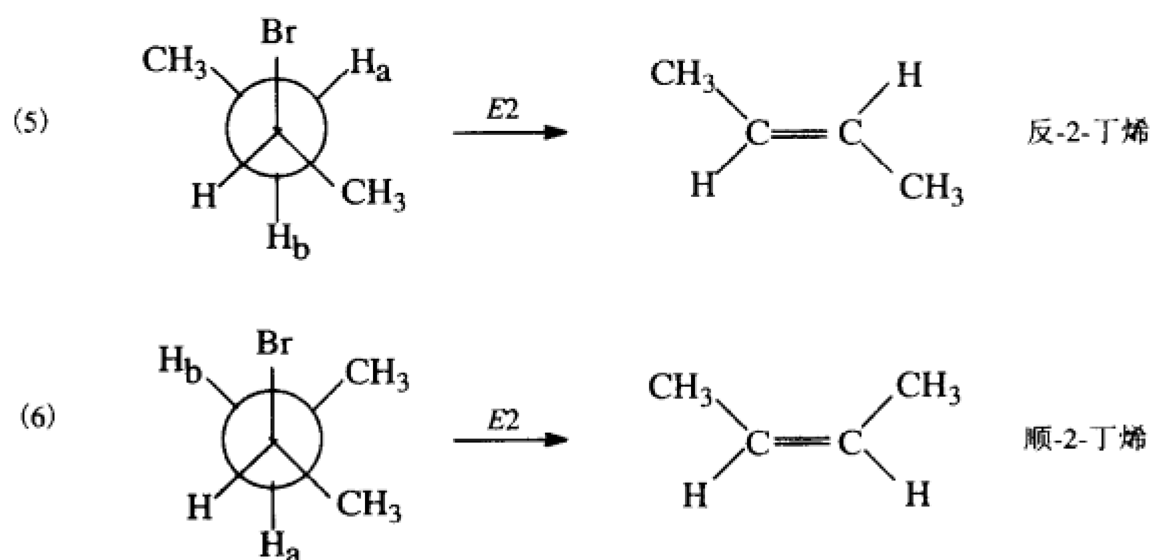

**图 6-14 顺式和反式消除过渡态的构象**

2-溴丁烷消除 HBr 可得 1-丁烯和 2-丁烯，但以后者为主（区域选择性，扎依采夫规则）。在 2-丁烯中又以反式异构体为主。




2-丁烯是由消除 $C_3$ 上 β—H 生成的，这个碳上有两个氢原子，每个氢都可与溴处于反式共

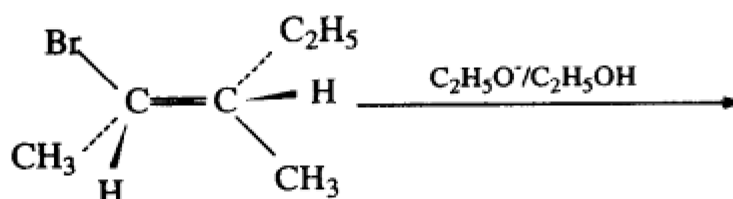
平面的位置，以式（5）和（6）表示，构象式（5）比（6）稳定，因此主要由构象式（5）参与反应，得反-2-丁烯。



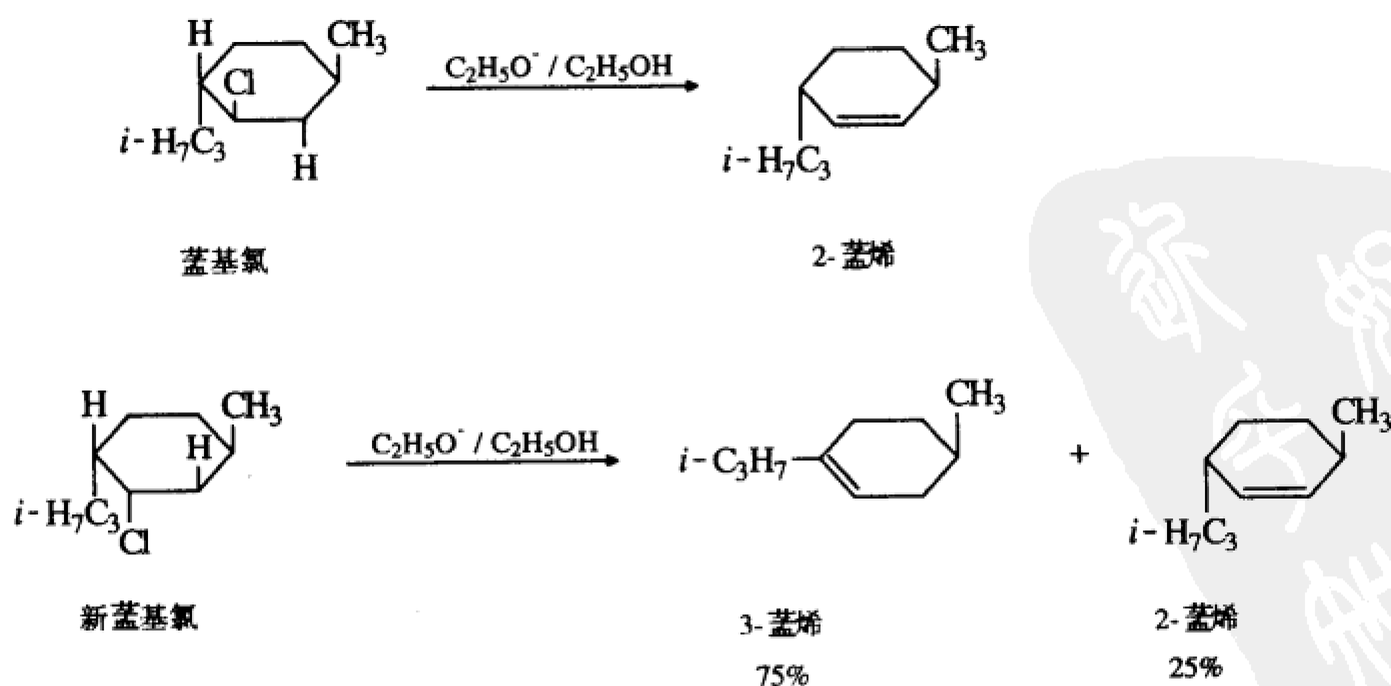

在少数情况下，由于几何原因，当分子达不到反式交叉构象时，亦可以发生顺式消除。

E1 消除时，由于反应经碳正离子，对卤化物中卤素和 $\beta$-氢原子间的立体要求不高

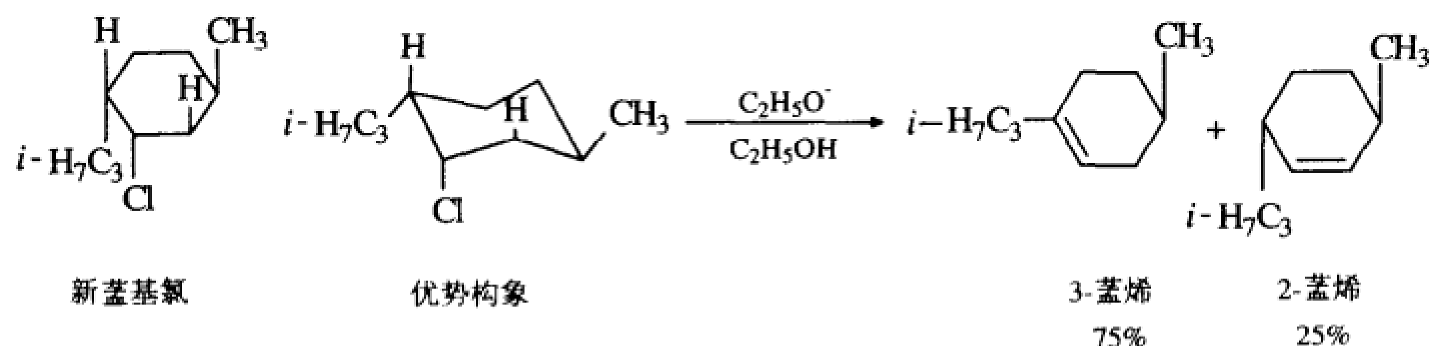
练习题 6.16　完成下列反应：



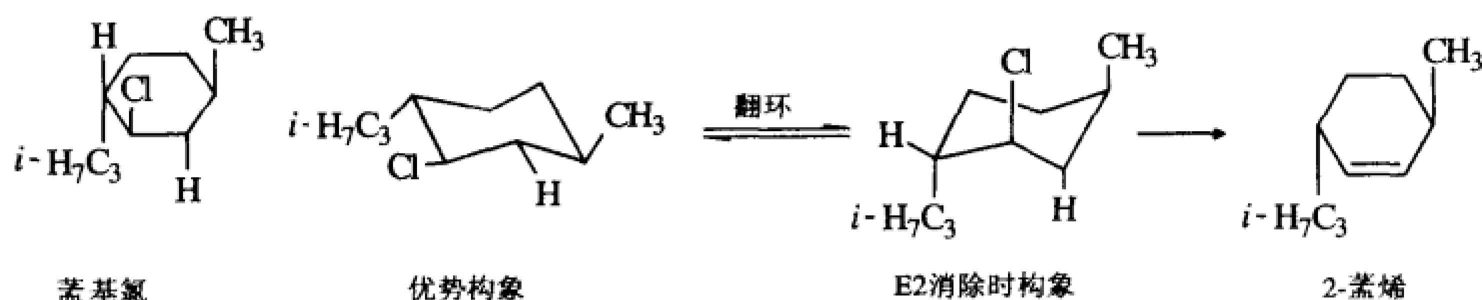

对于卤代环己烷的 E2 消除反应来说，卤素 $\beta$-氢原子的相互关系必须符合反式共平面的要求，否则反应不发生。例如，盖基氯在乙醇钠作用下发生 E2 消除可得到单一产物—2-盖烯；新盖基氯在相同条件下得到 3-盖烯和 2-盖烯的混合物，并且速度比前者快 200：



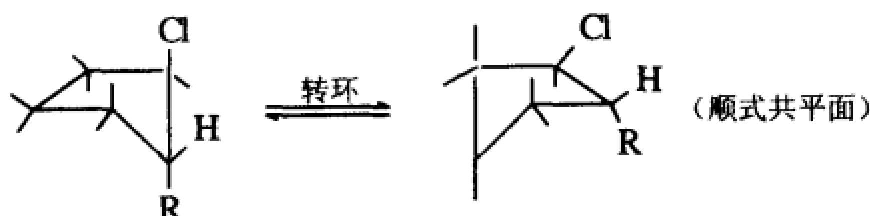
在新盂基氯中适合消除的优势构象，这也是原来最稳定的构象。由于分子中存在 $\beta$-$a$ 键的氢原子，因消除可在两个方向进行，并根据烯烃的相对稳定性，较稳定的 3-盂烯为其主要产物：




但在盂基氯的情况下，适合消除的氢原子只有一个，而且消除时的构象不是其原来的稳定构象。这样，反应时需提供能量使原来构象发生转环，因此，反应速度较慢，并且只得到一个产物（较不稳定的 2-盂稀）。

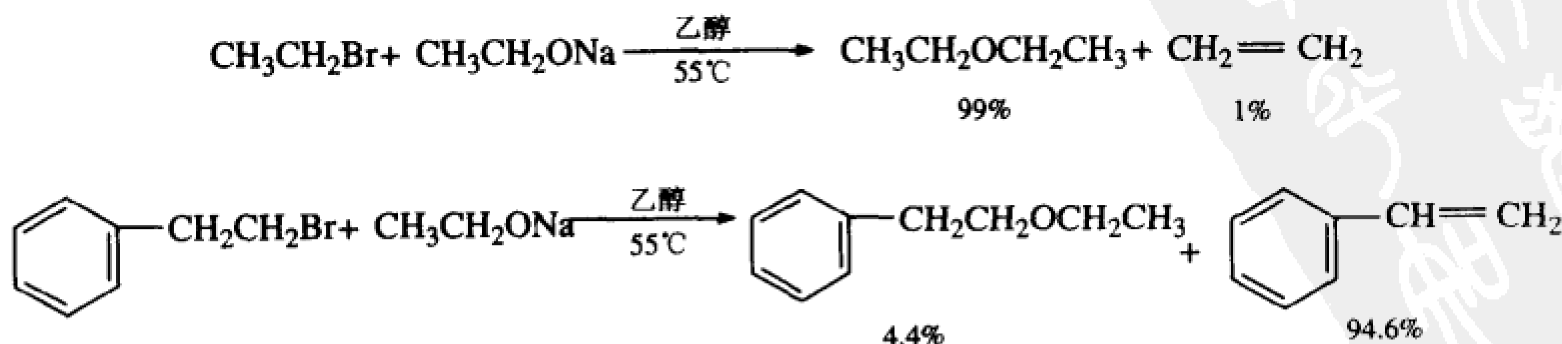



卤代环戊烷在不具备反式共平面的条件下，往往可以发生顺式共平面的消除




2．亲核取代与消除反应的竞争

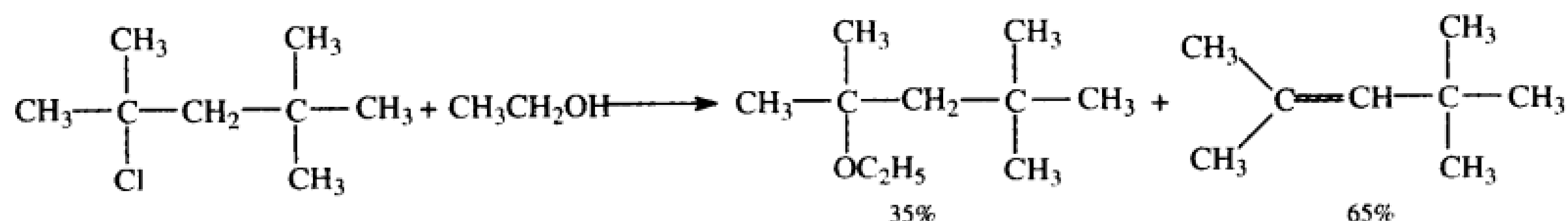
卤烃的亲核取代反应与消除反应是一对竞争反应。有利于 $S_N2$ 的反应条件，同样对 E2 也有利。因而在取代反应的同时伴随消除反应。一级卤代烃主要发生 $S_N2$ 反应，消除反应产物较少，当 $\beta$ 位上连有苄基或烯丙基时，则会增加 $E\,2$ 反应速率，提高消除反应产率。例如，溴乙烷在 55℃时，在乙醇溶剂中与乙醇钠作用，取代产物占 99%，而烯烃只占 1%；当 $\beta$ 位上的一个氢被苄基取代后的 $\beta$—苯基溴乙烷，在同样条件下的反应。取代产物只占 4.4%，消除产物却占 94.6% 。



β-碳上连有支链的一级卤代烃和二级卤代烃，空间位阻导致 $S_N2$ 反应速率减慢，有利于亲核试剂对 β-氢的进攻，导致消除反应增多。试剂的亲核性强，易于发生 $S_N2$ 反应；试剂的碱性强，浓度大，有利于 E2 反应。从立体效应考虑，试剂的体积大，则不利于亲核取代反应，而有利于 E2 反应。由于三级卤代烃主要发生单分子反应，难发生 $S_N2$ 反应，如遇有强碱，则是消除反应为主。

$S_N1$ 与 E1 反应混合物之比主要取决于空间效应，卤烃中取代基越大，越有利于消除反应。例如，下面三个氯代烷的溶剂解反应，随着取代基的空间效应增大，消除产物的比例越来越大：

$$CH_3CH_2-C(CH_3)_2-Cl + CH_3CH_2OH \longrightarrow \underset{66\%}{CH_3CH_2-C(CH_3)_2-OC_2H_5} + \underset{34\%}{CH_3CH{=}C(CH_3)_2}$$



总之，亲核取代反应与消除反应的取向和卤烃的结构有直接关系。直链一级卤烃很易进行取代反应，消除反应很少，只有强碱条件下才可发生消除反应。二级卤烃及 β-碳上有支链的一级卤烃进行 $S_N2$ 的反应较慢，在高极性溶剂中，强亲核试剂条件下有利于 $S_N2$ 反应，在低极性溶剂，强碱性试剂条件下，有利于 E2 反应。三级卤烃难以进行 $S_N2$ 反应，在强碱条件下有利于 E2 反应。三级卤烃在无强碱存在时，得到 $S_N1$ 和 E1 混合产物。生成物的相对比率依结构和条件决定，逐渐增大碱的浓度，将增加消除反应比率。卤代烷在 E2 条件下的结构影响（3° > 2° > 1°）及 $S_N2$ 与 E2 的应趋势如下所示：

$$\xrightarrow{\quad E2 \quad}$$

$$CH_3X \quad RCH_2X \quad R_2CHX \quad R_3CX$$

$$\xleftarrow[\quad S_N2 \quad]{}$$

（薛德钧）

# 第七章

# 7 炔烃和二烯烃

## 一、炔　烃

含有碳碳叁键（C≡C）的不饱和烃称为炔烃（alkyne），它比同碳数原子的烯烃还少两个氢原子，其通式为 $C_nH_{2n-2}$。最简单的炔烃是乙炔。

**（一）结构和命名**

1．结构

用电子衍射光谱等物理方法测得乙炔是一直线分子，C≡C 键长 121pm,碳氢键间夹角为 180°（见图 7-1）。现在认为碳碳叁键碳原子（炔碳原子）为 *sp* 杂化，两个碳原子各以 *sp* 杂化轨道互相重叠形成一个 σ 键，每个碳原子又各以 *sp* 杂化轨道和氢原子的 1*s* 轨道重叠形成 C—H σ 键，分子中四个原子处于一条直线上（图 7-2 为乙炔分子的三个 σ 键）。当形成三个 σ 键同时，两个碳原子的两对 *p* 轨道分别侧面重叠成两个 π 键。两个 π 键的电子云对称地分布在两个原子核连线周围，呈圆筒形（图 7-3 和图 7-4 分别表示乙炔分子两个 π 键和 π 电子云形状）。

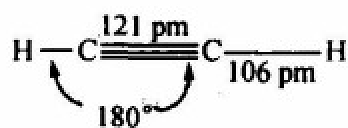



图 7-1　乙炔分子中键长和键角




图 7-2　乙炔分子中的 σ 键

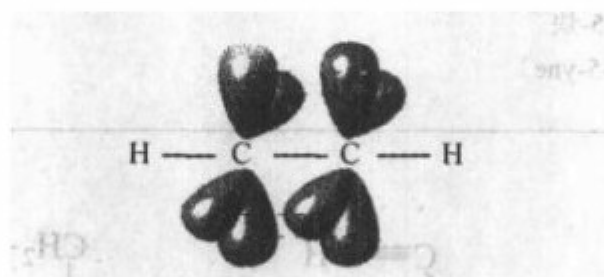



图 7-3　乙炔分子中的两个 π 键

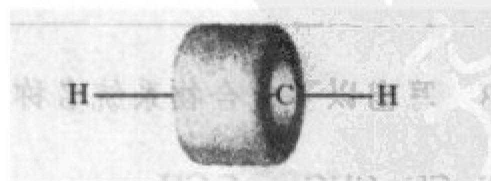



图 7-4　乙炔分子中 π 电子云的分布

同分异构：炔烃的构造异构与烯烃类似，有碳架异构和 C≡C 位置异构。如 1-丁炔和 2-丁炔为 C≡C 的位置异构体：



1-丁炔
(1-butyne)

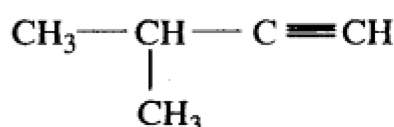


2-丁炔
(2-butyne)

位置异构



1-戊炔
(1-pentyne)



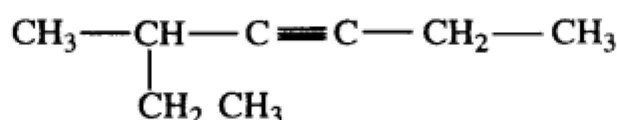
3-甲基-1-丁炔
(3-methyl-1-butyne)

碳架异构

> 练习题 7.1 写出 $C_5H_8$ 炔烃的所有构造式。
> 练习题 7.2 炔烃是否有顺反异构体？

2．命名

炔烃一般用系统命名法命名。命名原则与烯烃类似，只要把名字中的"烯"字改为"炔"字。炔烃的英文名称是将相应烷烃中的"ane"去掉，改成"yne"。如：



称5-甲基-3-庚炔，不称3-甲基-4-庚炔
(5-methyl-3-heptyne) (3-methyl-4-heptyne)

如分子中同时具有 C≡C 和 C═C 时，首先选择含有两者在内的最长链为主链，按其碳原子数称某烯炔（把"炔"字放在名称最后面）。编号从靠近双键或叁键一端开始，使表示它们位置数值的总和最小。如：

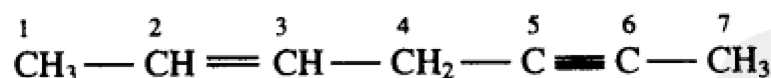


3-戊烯-1-炔
(3-penten-1-yne)

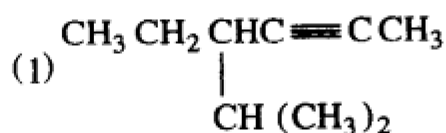
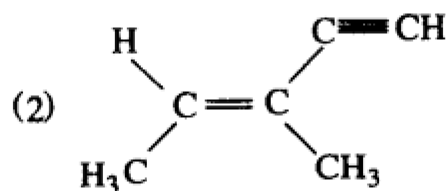
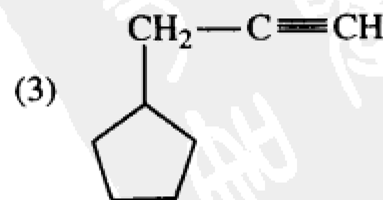


1-戊烯-3-炔
(1-penten-3-yne)

如果从 C≡C 和 C═C 一端编号，两者的数字相同时，此时有选择余地，应先考虑 C═C。如：



2-庚烯-5-炔
(2-hepten-5-yne)

> 练习题 7.3 写出以下化合物系统名称
>
> (1) 
>
> (2) 
>
> (3) 

### （二）物理性质

1．沸点、熔点和密度

炔烃分子间的吸引力与烷烃和烯烃类似，是范德华力，因此其沸点、熔点和密度与烷烃及烯烃接近。炔烃不溶于水，比水轻，但由于炔烃分子中 π 电子较多等因素，使它们的沸点比同碳原子的烯烃高 10～20℃。C≡C 在中间的又比在末端的炔烃高一些。如：

| | $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$ | $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH$ | $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_3$ |
|---|---|---|---|
| 沸点/ ℃ | 3．01 | 39.7 | 55.5 |

2．波谱性质

（1）红外吸收光谱　在红外光谱中，炔烃 C≡C 的伸缩振动吸收峰在 2250～2100cm$^{-1}$，端基炔（≡C—H）中 C－H 伸缩振动吸收峰在 3300cm$^{-1}$ 左右。这两个峰都是特征吸收峰，其中在 2250～2210 cm$^{-1}$ 的吸收峰在确证结构中有重要意义，因为此区域内受其他吸收峰的干扰很小。图 7-5 为 1-辛炔的红外吸收图谱，3310 和 2120 cm$^{-1}$ 处分别为 ≡C—H 和 C≡C 的伸缩振动吸收峰。

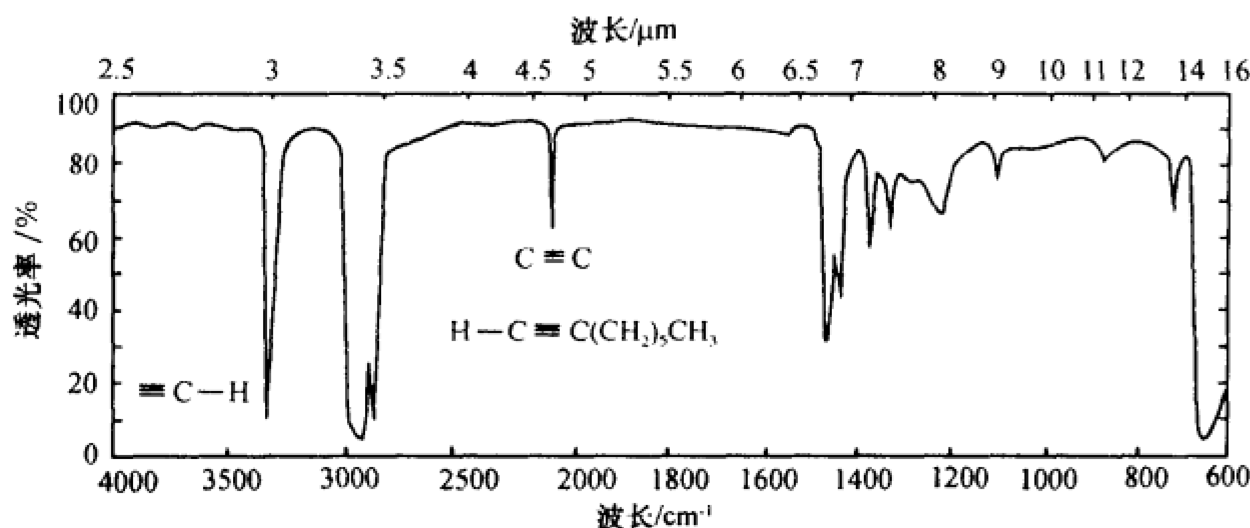



图 7-5　1-辛炔的红外光谱图

（2）核磁共振氢谱　在核磁共振氢谱中，与炔键相连氢核（C≡C—H）的化学位移（δ）比与烯键相连的氢核小，一般在 1.8～2.8 之间。如乙炔和乙烯中氢核的化学位移 δ 值分别为 2.88 和 5.8，这种差别是由于这两种氢核处于感应磁场不同区域引起的。炔键 π 电子云是圆筒形分布的，其环电流在外界磁场影响下产生一个感应磁场，由于磁力线的闭合性，因此与烯类似，也在分子中存在屏蔽区和去屏蔽区，C≡C—H 的氢核处于屏蔽区（图 7-6），而乙烯的氢核处于去屏蔽区（见第六章图 6-6）。从炔碳和烯碳的杂化状态考虑，前者为 *sp* 杂化，后者为 $sp^2$ 杂化，炔键 CH 的电子更靠近碳核，氢核的屏蔽效应比烯键上的氢核小一些，但与炔氢受感应磁场的屏蔽作用相比，这种影响较小，因此与炔键相连的氢核需在较高磁场强度下产生核磁共振，化学位移 δ 比烯键上的氢核小。图 7-7 为 3,3-二甲基-1-丁炔的核磁共振谱图，δ2.0 和

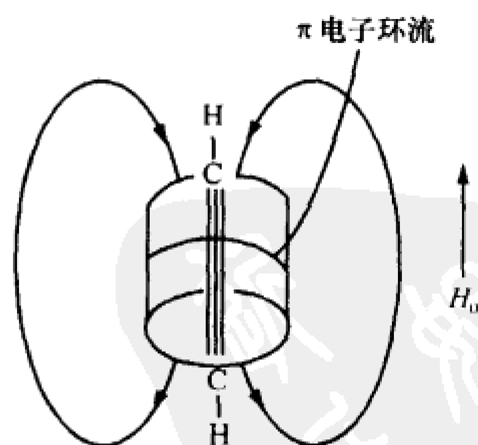



图 7-6　乙炔感应磁场对炔氢的屏蔽作用

1.2 分别为炔氢和三个甲基中氢的吸收峰。炔氢与烷烃中氢相比，是向低场移动的，这可能和碳原子的杂化状态有关。

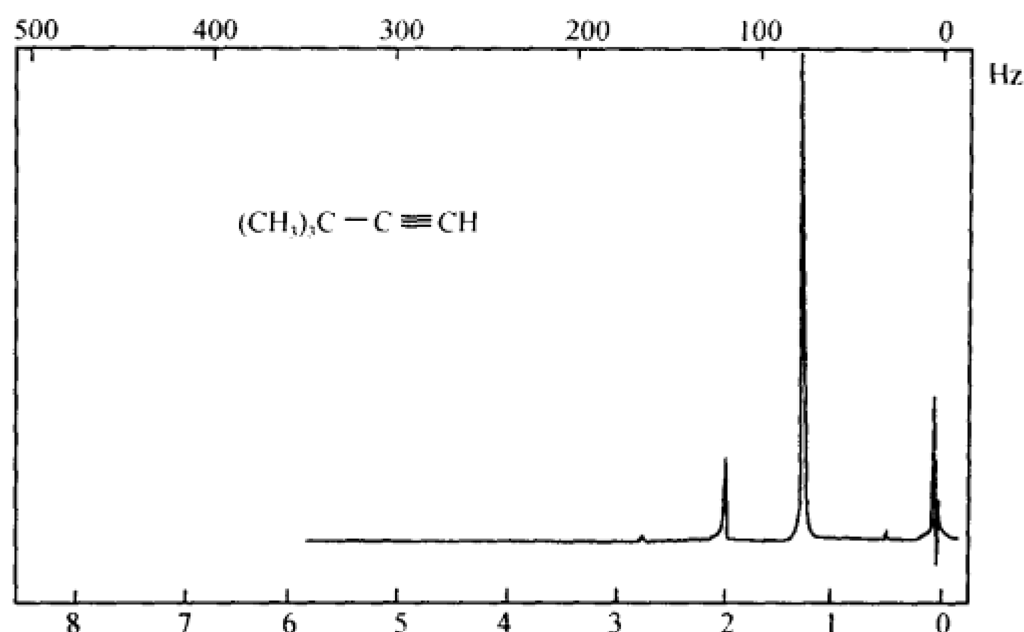



图 7-7　3,3-二甲基-1-丁炔的 $^1$H-NMR 谱图

至此已介绍了烷烃、烯烃、炔烃和卤代烷的红外光谱和核磁共振氢谱的情况。由于卤代烷在红外光谱中的特征吸收峰不明显，这里只将烷烃、烯烃和炔烃特征吸收（伸缩振动）的频率（$cm^{-1}$）归纳如下：

| 烷 | | 烯 | | 炔 | |
|---|---|---|---|---|---|
| C—C | | C═C | 1675～1640 | C≡C | 2250～2100 |
| C—H | 3000～2850 | ═C—H | 3100～3010 | ≡C—H | ～3300 |

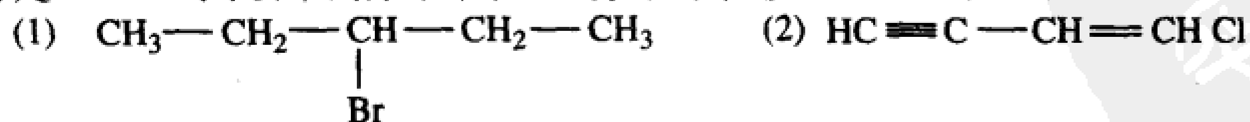
与饱和碳、烯碳和炔碳相连的氢核在核磁共振氢谱中化学位移 $\delta$ 值为：

| C—H | C═C—H | C≡C—H |
|---|---|---|
| 0.9 ～ 1.8 | 4.85 ～ 6.6 | 1.8 ～ 2.8 |
| | 在去屏蔽区 | 在屏蔽区 |

在卤代烷中如 $CH_3Cl$ 和 $CH_3CH_2Cl$，由于受卤素吸电子影响，氢核的核磁共振向低场方向移动，其影响随碳链的增长而减弱（详见第四章三）。

| | $CH_3Cl$ | $CH_3—CH_2—Cl$ |
|---|---|---|
| $\delta$ 值 | 3.1 | 1.48　3.57 |

练习题 7.4　试写出下列分子中各组氢核化学位移（δ）大小次序：




### （三）化学反应

炔烃和烯烃一样，分子中都有 $\pi$ 键，因此它亦可发生加成和氧化等反应。但叁键碳原子的

杂化状态和电子云分布等方面与双键有不同之处，因此除某些反应的反应性有所差别外，最大区别是与炔碳相连的氢（简称炔氢）具微酸性。

1．炔氢的反应　乙炔和单取代乙炔与金属钠作用放出氢气并生成炔钠，其反应如下：



乙炔钠



炔钠

乙炔与过量的钠可生成乙炔二钠。



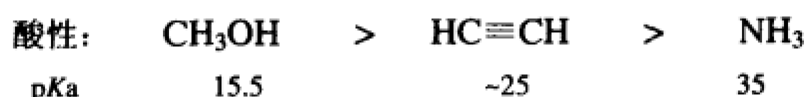
反应类似于酸或水与金属钠的反应，说明乙炔具有酸性。乙炔的酸性既不能使石蕊试纸变红，又没有酸味，它只有很小的失去氢离子的倾向。



乙炔　　　　乙炔负离子

弱酸　　　　强碱

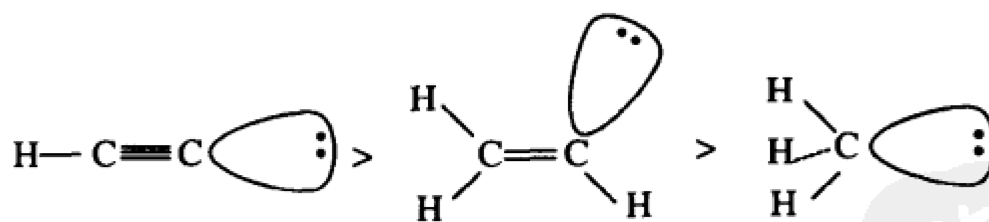
乙炔是一个很弱的酸，它的酸性比水和醇小得多，但比氨强。



乙炔、乙烯和甲烷的p*K*a 值分别为~25，~45 和~49，说明乙炔的酸性最大，甲烷最小。

乙炔、乙烯和甲烷失去一个质子后的负离子（共轭碱）为乙炔负离子、乙烯负离子和甲基负离子，这些负离子的一对电子处在不同杂化轨道上，电子对处在 *S* 成分越多的杂化轨道中，就越靠近原子核，受核束缚力越大，负离子就越稳定。负离子越稳定，它的碱性就越小，相应酸的酸性就越强。因此乙炔的酸性大于乙烯，乙烯又大于烷烃。

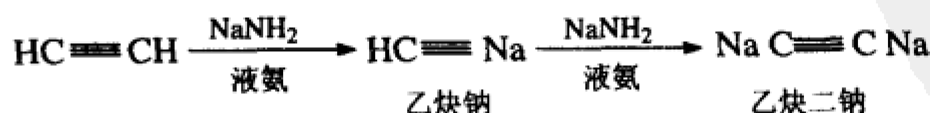




*S* 成分　　1/2　　1/3　　1/4

碱性　　<　　<　

炔烃（H）RC≡CH 能与强碱氨基钠反应生成炔钠，称金属炔化物。





p*K*a　　25　　35

这是个酸碱反应。它所以能发生是由于符合酸碱反应的一般规律。由较强的酸（RC≡CH）和较强的碱（$NH_2^-$ ）生成了较弱的酸（$NH_3$）和较弱的碱（$RC{\equiv}C^-$ ）。

炔化钠是一个弱酸强碱的盐。分子中的碳负离子是很强的亲核试剂，在有机合成中是非常有用的中间体。例如它与伯卤代烷反应，可制备更高级的炔烃：



练习题 7.5

（1）R—C≡CH 能否与 NaOH、$C_2H_5ONa$ 和格氏试剂反应，并给以解释。

（2）从含三个碳的烯和炔合成 1-己烯-4-炔。

炔氢不仅能被碱金属取代，还能被重金属（Ag 和 Cu）取代形成相应的重金属炔化物。

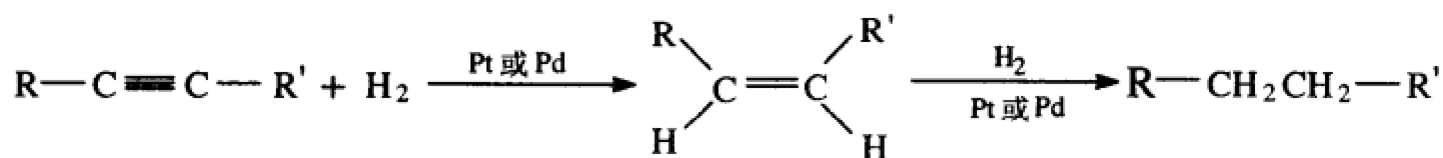




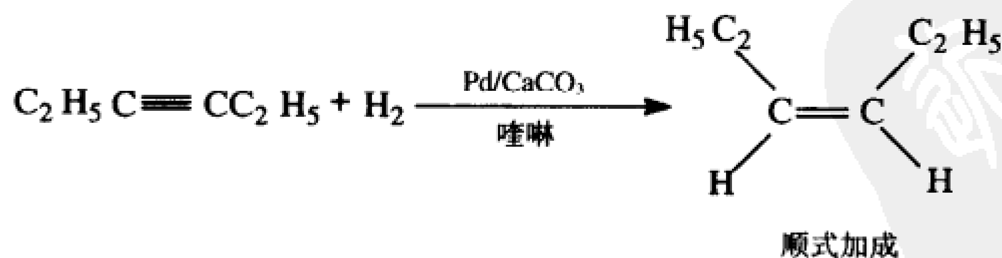
其他末端炔烃也能与 $Ag^+$及 $Cu^+$等重金属正离子作用，生成不溶性的盐。此反应较灵敏，且现象明显，可作末端炔烃的鉴别反应。这些重金属炔化物，在干燥状态易爆炸，不宜保存，生成后应及时用盐酸或硝酸等处理。

2．碳碳叁键的反应

（1）还原：炔烃在铂、钯、镍等过渡金属催化剂存在下与氢加成，首先生成烯烃，最后被还原为烷烃（有机反应中，加氢反应也可看成是还原反应）。

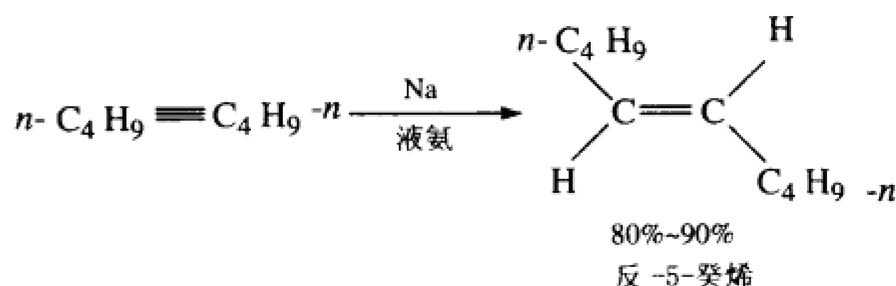


第二步加氢（即烯烃的加氢）非常快，以至采用一般的催化剂时，反应无法停留在生成烯烃的阶段。但是采用一些活性减弱的特殊催化剂如林德拉（Lindlar）催化剂，则能使反应停止在烯烃阶段，且收率较高。

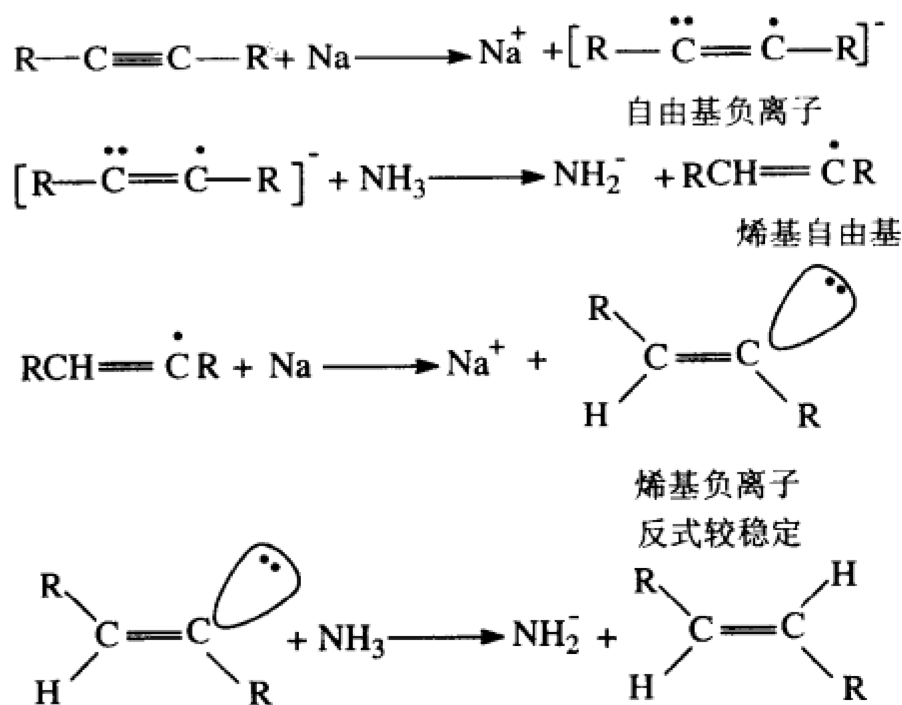


林德拉催化剂是将金属钯的细粉沉积在碳酸钙上，再用醋酸铅或少量喹啉处理，以降低催化剂的活性，使反应停止在烯的阶段。

若用金属锂或钠在液氨（-33°C）中与炔烃反应，亦可得烯烃，但产物的立体化学与催化氢化不同，得反式烯烃。

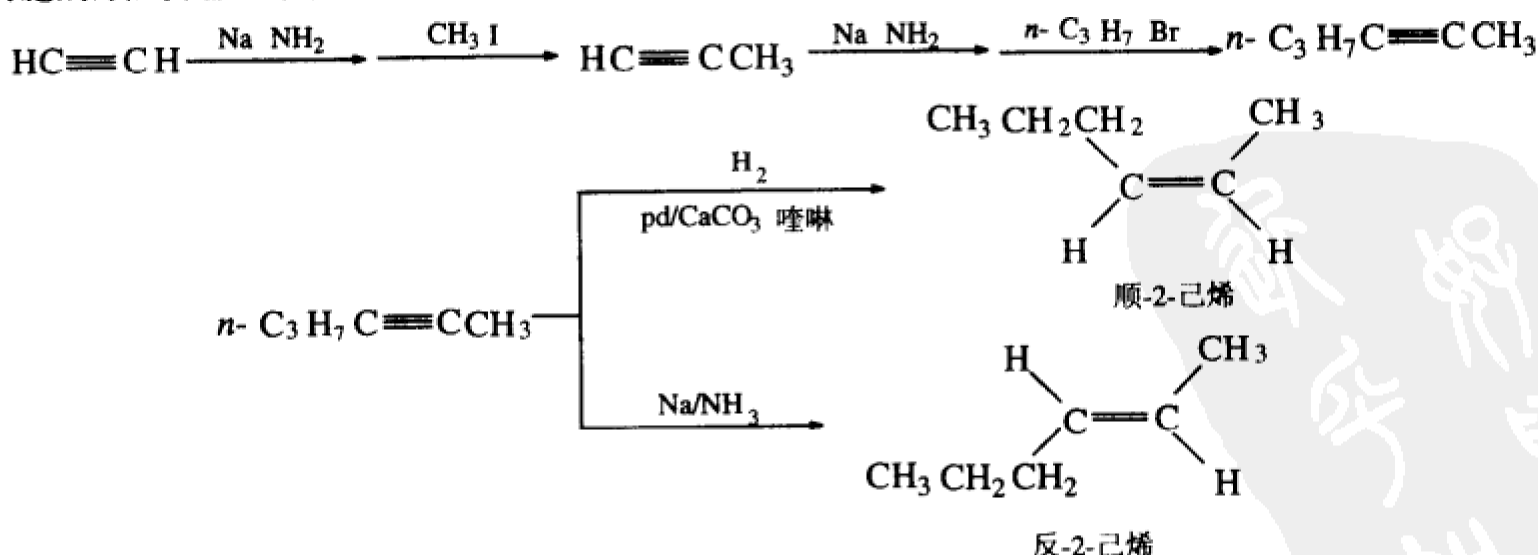



该还原反应是通过炔键从金属钠获得两个电子和从氨分子中得两个质子完成的。获得的第一个电子进入反键 $\pi^*$轨道，形成一个自由基负离子，其碱性很强，从氨中夺取一个质子，转变为烯基自由基。这个烯基自由基再从钠中获得一个电子，被还原成烯基负离子。然后再从氨分子中得到一个质子，生成烯烃和氨负离子 $NH_2^-$。由于反式烯基负离子比顺式的稳定，所以得反式烯烃。反应机理可表示如下：




简单的烯烃在上述条件下不会被还原。

应用炔化物和卤代烷反应以及二种还原反应的立体化学，可以从简单的乙炔来合成含较长碳链的顺式或反式烯烃。所得产物在立体化学上的纯度相当高。




（2）亲电加成反应：炔烃与烯烃类似，可发生亲电加成。

① 加卤素：炔烃加卤素首先生成邻二卤代烯，再生成四卤代烷。如乙炔与溴反应，先形成

1,2-二溴乙烯，进一步反应形成 1,1,2,2-四溴乙烷。炔烃与溴的反应除用于合成外，还可用于炔键的鉴定。

$$\underset{\text{乙炔}}{HC\equiv CH}\xrightarrow{Br_2}\underset{\text{1,2-二溴乙烯}}{(H)(Br)C=C(Br)(H)}\xrightarrow{Br_2}\underset{\text{1,1,2,2-四溴乙烷}}{H-CBr_2-CBr_2-H}$$

在 1,2-二溴乙烯的分子中，两个烯碳原子上都连有吸电子的卤素，使 C═C 双键的亲电加成活性减小，所以加成可停留在第一步。

炔与氯、溴的加成反应具有立体选择性，主要生成反式加成产物。例如：

$$\underset{\text{3-己炔}}{CH_3CH_2C\equiv CCH_2CH_3}+Br_2\longrightarrow\underset{\substack{E\text{-3,4-二溴-3-己烯}\\90\%}}{(CH_3CH_2)(Br)C=C(Br)(CH_2CH_3)}$$

② 加卤化氢：炔烃与等物质量卤化氢加成，生成单卤代烯烃。进一步加成形成偕二卤化物（偕表示两个卤素连在同一个碳原子上）。如乙炔与氯化氢反应，首先生成氯乙烯。氯乙烯不活泼，反应可停留在第一步。在较强烈的条件下，氯乙烯进一步与 HCl 加成生成 1,1-二氯乙烷。加成方向是符合马氏规则的。

$$HC\equiv CH\xrightarrow[HgCl_2]{HCl}\underset{\text{氯乙烯}}{H_2C=CHCl}\xrightarrow{HCl}\underset{\text{1,1-二氯丙烷}}{CH_3CH\ Cl_2}$$

分析中间体碳正离子的稳定性就可以预测加成取向

$$H_2C=CHCl+H^+\longrightarrow\begin{cases}H_2\overset{+}{C}-CH_2-Cl & (1)\\ \left[H_3C-\overset{+}{C}H-\ddot{Cl}\longleftrightarrow CH_3-CH=Cl^+\right] & (2)\end{cases}$$

由于氯原子的未共用电子可离域到碳正离子（中心碳）上，使（2）趋向稳定，故（2）式比（1）式稳定，结果形成 1,1-二氯代物。

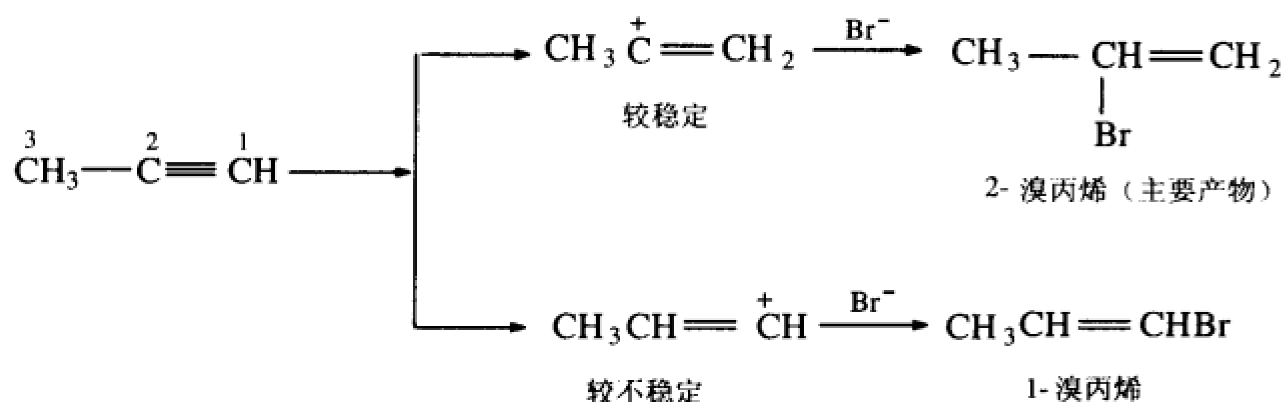
不对称的炔烃与卤化氢加成亦符合马氏规则，反应亦是按亲电加成机理进行的。

$$CH_3C\equiv CH\xrightarrow{HBr}CH_3-\underset{Br}{C}=CH_2\xrightarrow{HBr}CH_3-\underset{Br}{\overset{Br}{C}}-CH_3$$

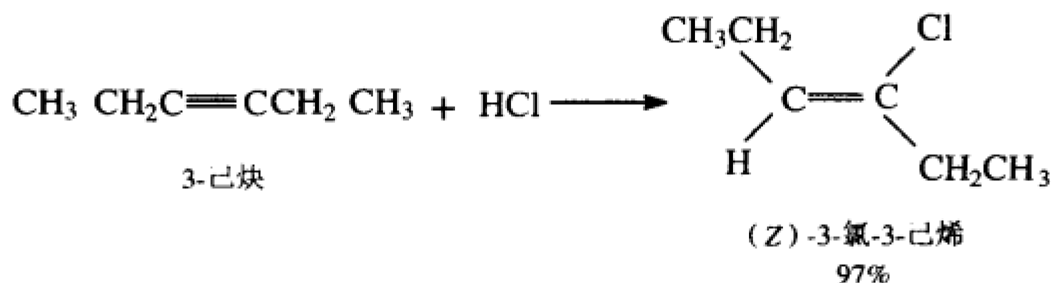
在气相电离反应中测得碳正离子稳定性的顺序如下：

$$R_3\overset{+}{C}>R_2\overset{+}{C}H>R\overset{+}{C}H_2>R\overset{+}{C}=CH_2>RCH=\overset{+}{C}H_2$$

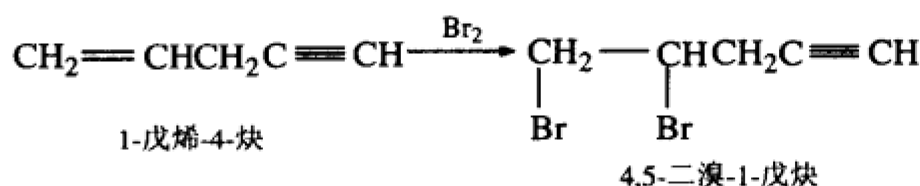
丙炔与HBr反应，质子加到$C_1$和$C_2$上，分别形成 $CH_3\overset{+}{C}=CH_2$ 和 $CH_3CH=\overset{+}{C}H$，它们再与$Br^-$反应，得相应的溴代烯，由于 $CH_3\overset{+}{C}=CH_2$ 较稳定，所以主要产物为 2-溴丙烯。



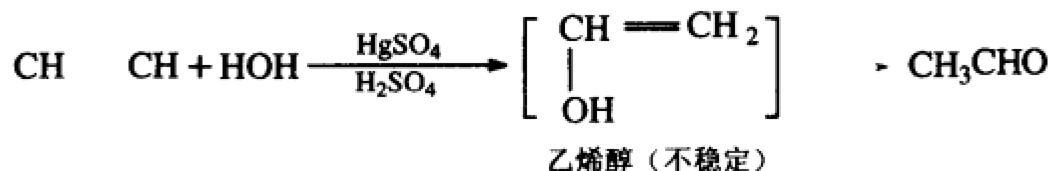

炔烃加卤化氢大多为反式加成。例如：



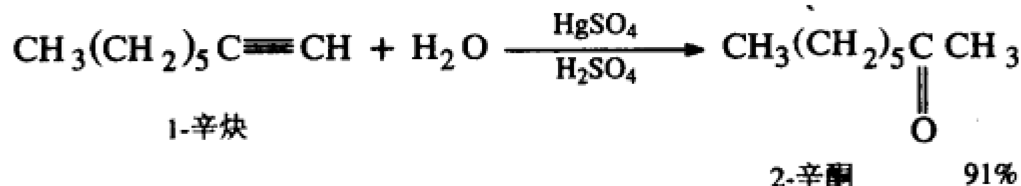

炔烃与烯烃虽都可以进行亲电加成反应，但炔烃的亲电加成活性比烯烃略小，当化合物中同时存在C═C和C≡C时，往往卤素首先加在双键上。例如：



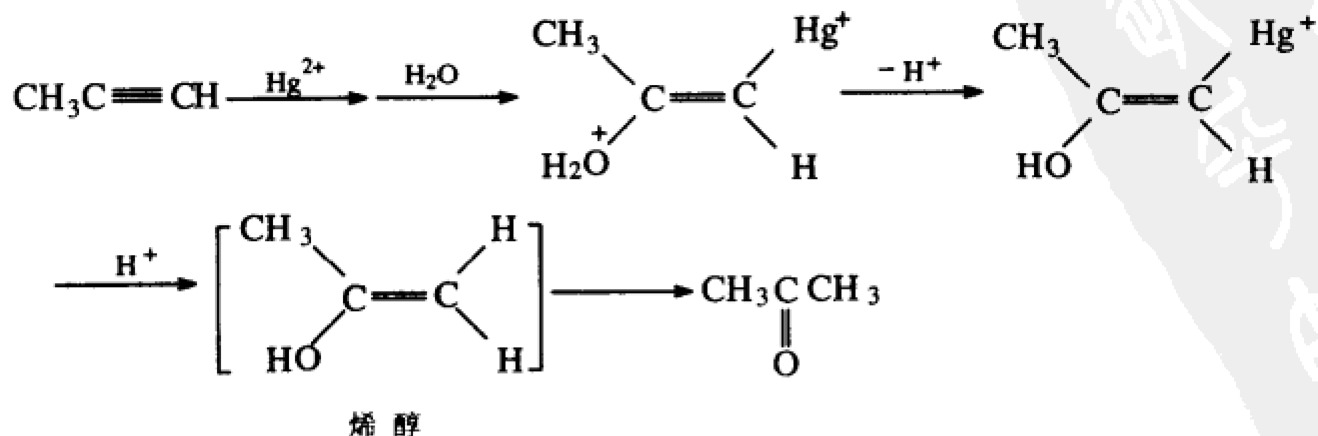

③ 酸催化加水：乙炔在硫酸汞和硫酸的催化下与水反应，先得加成物乙烯醇，它非常不稳定，很快转变成乙醛。



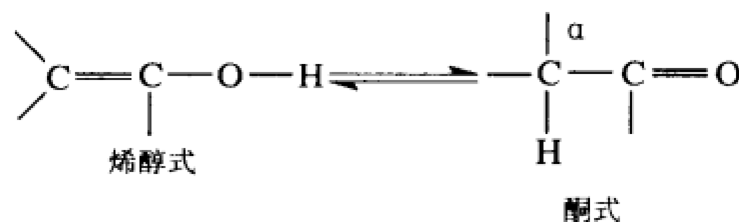

炔烃的水合符合马氏规则，只有乙炔的水合生成醛，其它炔烃都生成相应的酮。例如：




二价汞在此处起催化作用，其机理尚不十分清楚，可能是先与炔键发生加成，再被氢质子置换成醇。



羟基直接连在双键碳原子的化合物称为烯醇（enol）。烯醇很不稳定，它总是很快转变成稳定的醛或酮（称为酮式），但酮式中 α-H 亦较活泼，还能转变成烯醇式。




烯醇式与酮式处于动态平衡，因一般酮式稳定，所以平衡倾向于酮式。这种酮式和烯醇结构专称互变异构体（tautomer）。互变异构现象（tautomerism）将在第九章三和第十二章五作进一步讨论。

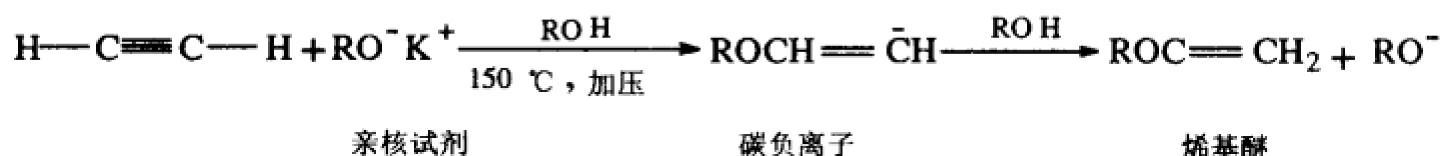
练习题 7.6　制备酮（1）和（2）选用哪一种炔烃较好。



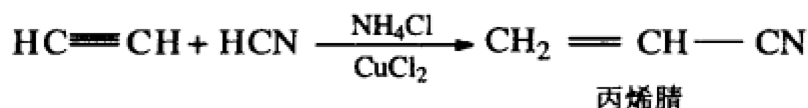




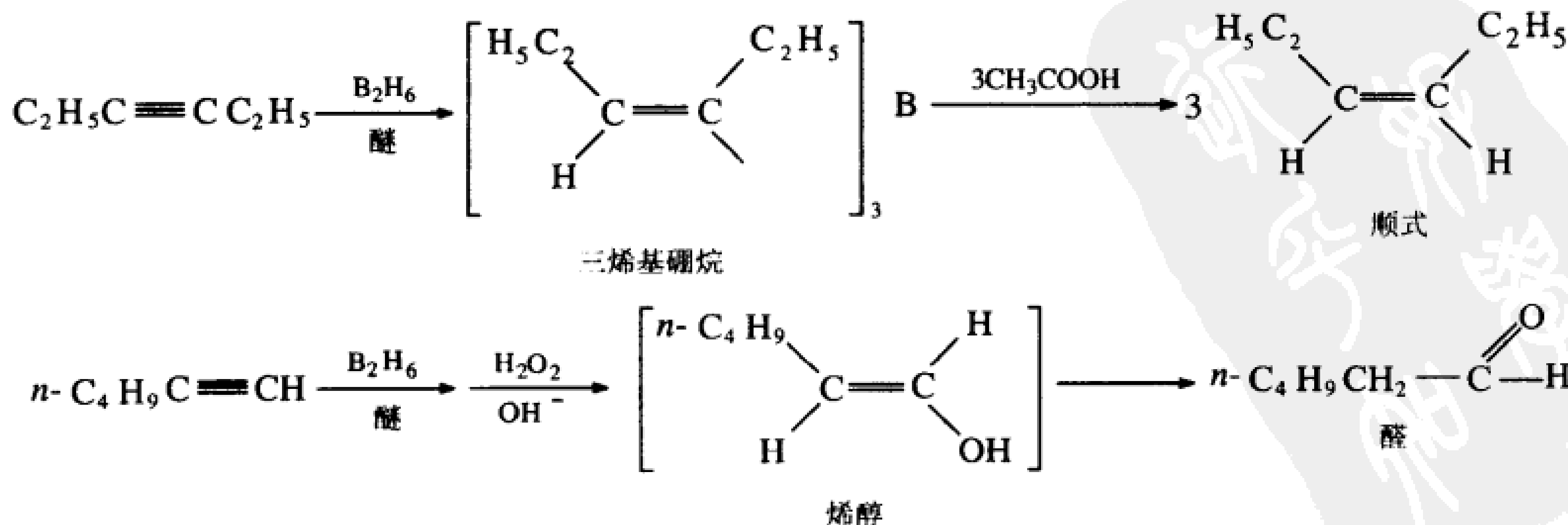
（3）亲核加成反应：炔烃与烯烃的另一个差别是它与醇钾（钠）和氢氰酸等试剂可进行亲核加成，而简单的烯烃不发生这样的反应。如炔烃在高温、高压下，在醇中与醇钾反应，可得到烯基醚。



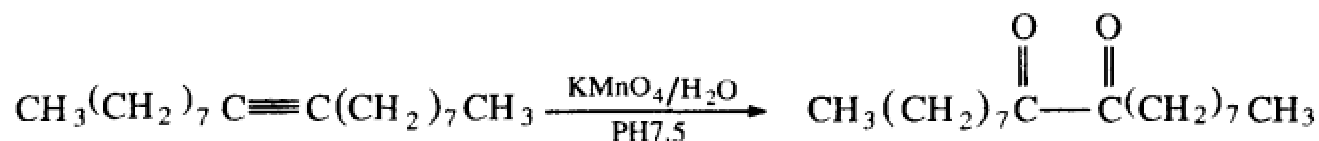

乙炔在氯化铵与氯化亚铜存在下可与氢氰酸反应得到丙烯腈，它是合成聚丙烯腈的单体。聚丙烯腈是制造人造羊毛的原料。



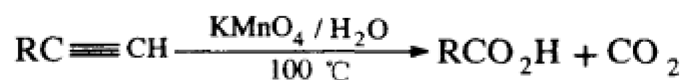

（4）硼氢化反应：炔烃与烯烃类似，亦可发生硼氢化反应，反应所得的三烯基硼烷用醋酸处理生成烯烃，若用碱性过氧化氢处理则成醛或酮。硼烷与 RC≡CH 加成时，硼烷中的硼原子加于含炔氢的碳原子上，反应也有立体选择性。



（5）氧化反应：在缓和条件下用 $KMnO_4$ 水液（pH=7.5）氧化二取代炔烃，可以得到 1,2-二酮化合物。

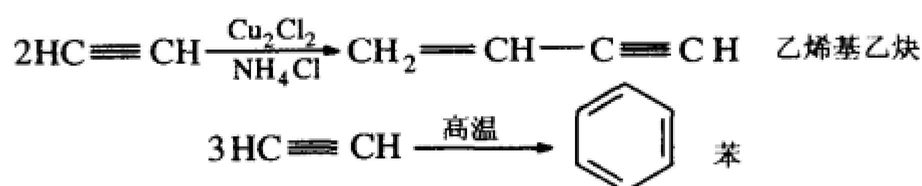


在剧烈的反应条件下氧化，炔键全部断裂，得到相应的酸或二氧化碳。连有烷基（≡CR）的炔碳原子氧化成酸；连一个氢（≡CH）的炔碳原子变成二氧化碳。



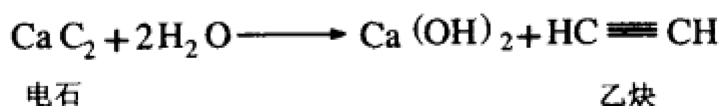
反应中高锰酸钾很快褪色，因此可作炔烃的鉴别反应。

（6） 乙炔的聚合：乙炔的聚合与烯烃不同，一般不聚合成多聚物。在一定条件下可聚合成二聚物和三聚物等。




**（四）制备**

1．乙炔的工业来源　乙炔是工业上最重要的炔烃。自然界中没有乙炔存在，通常用电石水解法制备。



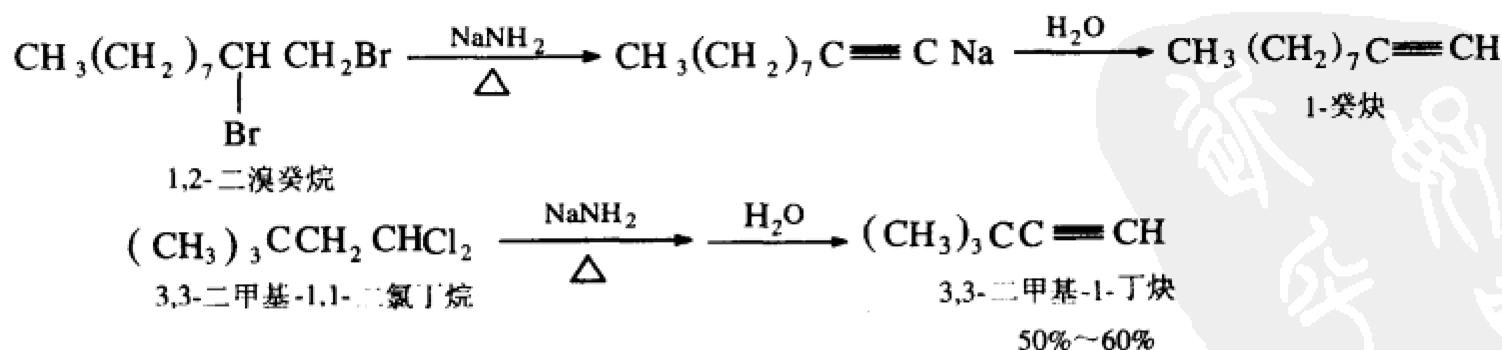

生产乙炔的另一个方法是由甲烷在一定的高温条件下部分氧化而得。



近年来用轻油和重油在适当的条件下裂解得到乙炔和乙烯。

2．炔烃的制法

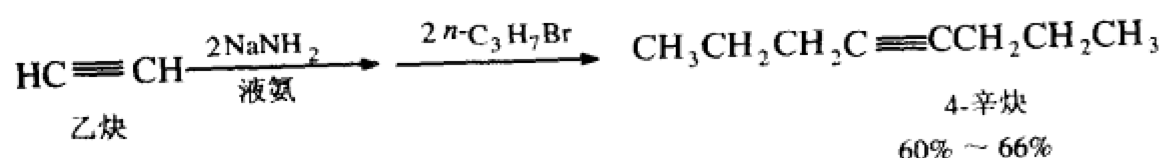
（1）二卤代烷脱卤化氢，如：

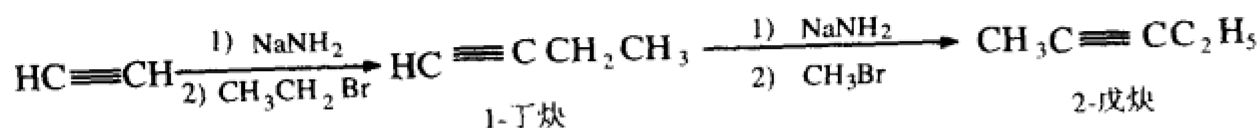



（2）伯卤代烷与炔钠反应：末端氢被金属取代形成的炔钠（钾）可与伯卤代烃 R—X 进行取代反应，结果形成新的碳碳键，使一个低级炔烃转变成高级炔烃。

从乙炔出发，可得一取代乙炔，也可得二取代乙炔。例如：

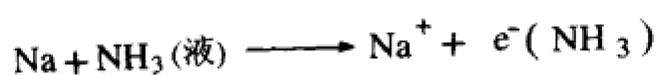






反应中采用伯卤代烷是由于叔卤代烷或仲卤代烷易发生消除反应。

$NaNH_2$（sodium amide）是有机合成中常用的试剂。它是一种白色固体，由金属 Na 和 $NH_3$ 制备。Na 溶于液氨中给出“溶剂化电子”的蓝色溶液：



上述溶液可作为还原剂，当有少量 $Fe^{3+}$存在时，发生下列反应：



在液氨中，$NaNH_2$ 是个强碱。因 $NH_3$ 比 $H_2O$ 的酸性弱，故 $NaNH_2$ 易吸收空气中的水汽而分解。



在有机化学实验中使用的 $NaNH_2$,一般是悬浮在某些惰性溶剂如苯、矿物油中或者在液氨溶液中。

练习题 7.7　完成下列转化

(1) $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH$

(2) $CH_3CH{=}CH_2 \longrightarrow CH_3C{\equiv}CCH_2CH{=}CH_2$

(3) $CH_3CH_2OH \longrightarrow CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3$

## 二、二　烯　烃

### (一) 分类和命名

具有两个或更多双键的烯烃，统称为多烯烃。根据所含双键的数目分别称为二烯、三烯等。

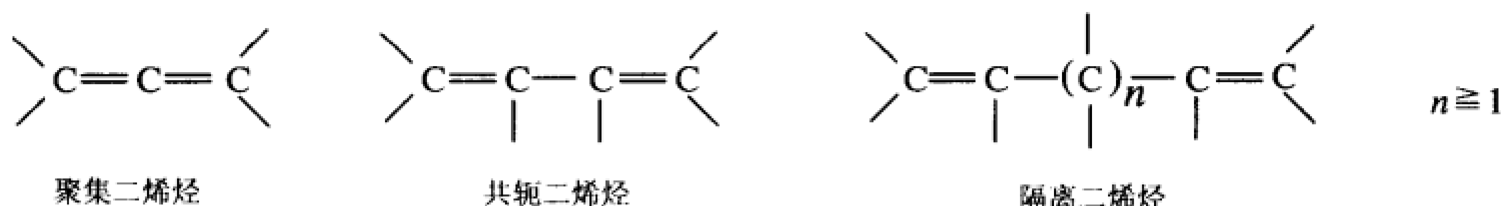
二烯烃（diene）中，按照双键的排列情况，又可细分为下列三类：

1．聚集二烯烃（cumulative diene）　两个双键共用一个碳原子，即双键聚集在一起的，叫做聚集二烯烃，又称累积二烯烃。

2．共轭二烯烃（conjugated diene）　两个双键中间隔一单键，即单、双键交替排列的，叫做共轭二烯烃。

3．隔离二烯烃（isolated diene）　两个双键间隔两个或多个单键的，叫做隔离二烯烃。

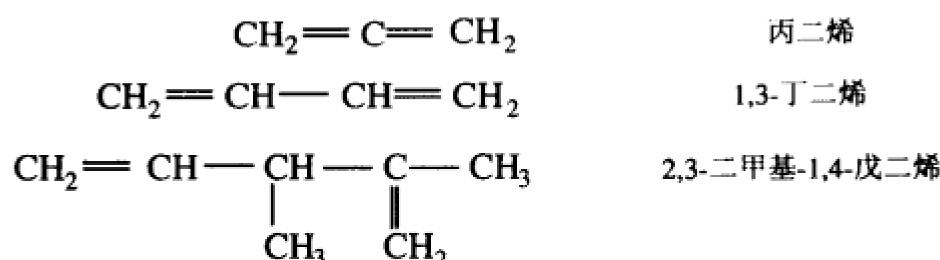
这三种二烯烃的碳架如下：



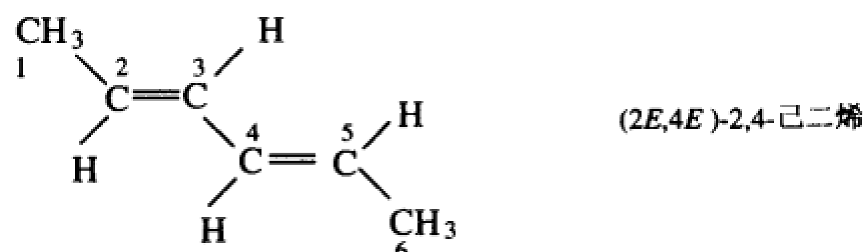

聚集二烯烃　　共轭二烯烃　　隔离二烯烃

具有聚集二烯烃骨架的化合物不多，一般也较难制备；隔离二烯烃（又称孤立二烯烃）中的两个双键间隔较远，相互间基本上没有影响，各自表现简单烯烃的通性；共轭二烯烃中的两个双键存在着相互影响，导致某些独特的性质及反应。共轭二烯烃中双键间相互影响的原理，同样适用于共轭多烯烃。

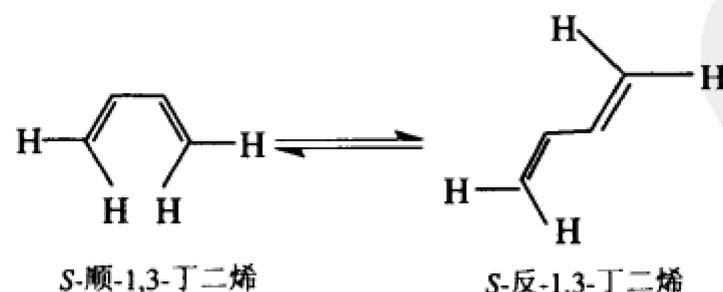
二烯烃的系统命名与烯烃相似，只是选择主链时要包括两个双键，称为某二烯，编号从靠近链端的双键开始，双键的位置写在某字前面。如碳链上还有烷基，将其位置和名称写在某二烯名称的前面。例如：




具有几何异构体的二烯烃和多烯烃，需要标明其构型。如：




围绕共轭双键间的单键旋转，可产生两种构象。在命名时可用 *S*-顺及 *S*-反来表示。例如：



*S*-顺-1,3-丁二烯　　*S*-反-1,3-丁二烯

名称中“*S*”取自英语“单键”（single bond）中的第一个字母。应注意它们不是双键的顺反异构，而是围绕单键旋转的构象异构。*S*-顺：表示两个双键位于 $C_2$-$C_3$ 单键的同侧；*S*-反：表示两个双键位于 $C_2$-$C_3$ 单键的异侧。室温下 *S*-反式构象占优势。

### （二）共轭二烯烃

1. 结构　孤立二烯烃的性质与单烯烃类似，而共轭二烯烃有些特性。如 1-戊烯的氢化热为 126kJ/mol；1,4 戊二烯的氢化热为 1-戊烯的二倍（254kJ/mol），而 1,3-戊二烯的氢化热为 226kJ/mol。比含碳原子数相同的孤立二烯烃小，说明共轭二烯烃内能较低，较稳定，图 7-8 为 1,3-戊二烯和 1,4-戊二烯的氢化热。又如 1,3-丁二烯 $C_2$-$C_3$ 间的键长 146pm 比乙烷中 C—C 键（154pm）短。

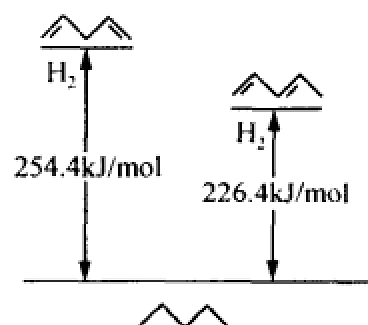



图 7-8　1,3 和 1,4-戊二烯的氢化热

共轭二烯烃的特性是由其结构决定的,现以最简单的 1,3-丁二烯（$CH_2$=CH—CH=$CH_2$）为例说明。分子中四个烯碳均是 $sp^2$ 杂化，三个 C—C σ 键和六个 C—H σ 键都在同一平面上，每个碳原子中各有一个 *p* 轨道，它们与该平面垂直。分子中的两个 π 键是由 $C_1$ 和 $C_2$ 的两个 *p* 轨道及 $C_3$ 和 $C_4$ 的两个 *p* 轨道分别侧面重叠形成的。这两个 π 键靠得很近，在 $C_2$ 和 $C_3$ 间可发生一定程度的重叠，这样使两个 π 键不是孤立存在，而是相互结合成一个整体，称为 π- π 共轭体系（conjugation system）。有的把这个整体称为大 π 键。图 7-9（a）为 1,3-丁二烯分子中的大 π 键，（b）为 1,3-丁二烯分子中的键长和键角。

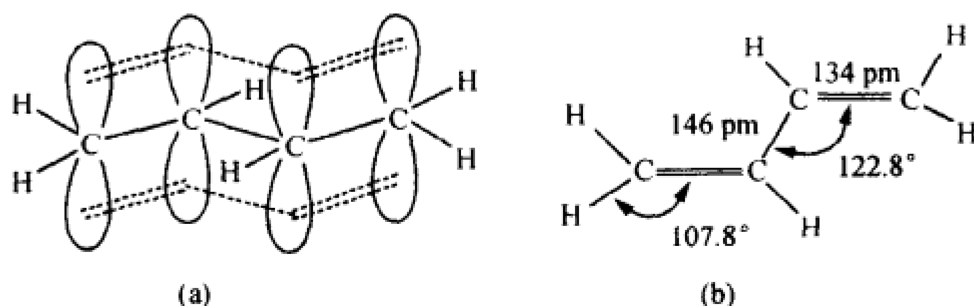



图 7-9

（a）1,3-丁二烯分子中的 π 键，（b）键长和键角

由图 7-9（a）可看出，π 电子不再局限（定域）在 $C_1$ 和 $C_2$ 或 $C_3$ 和 $C_4$ 之间，而是在整个分子中运动，即 π 电子发生了离域（delocation），每个 π 电子不只受两个原子核而是受四个核的吸引，使分子内能降低。由于电子离域使分子降低的能量叫做离域能。

对共轭分子中电子离域现象目前用分子轨道理论和共振论给以描述。先简单介绍分子轨道理论对 1,3-丁二烯结构的描述。

分子轨道理论认为，1,3-丁二烯的四个 *p* 轨道组成四个分子轨道 $\psi_1$，$\psi_2$，$\psi_3^*$ 和 $\psi_4^*$，如图 7-10 所示。

在四个分子轨道中，除碳原子所在平面的节面外，$\psi_1$ 没有节面，$\psi_2$、$\psi_3^*$、$\psi_4^*$ 分别有一、二和三个节面，分子轨道的节面越多，能级越高，$\psi_1$，$\psi_2$ 的能级低于原子轨道，为成键轨道，$\psi_3^*$、$\psi_4^*$ 能级高于原子轨道，为反键轨道。在基态下四个 π 电子分别填充在两个成键轨道中，它们在这两个成键轨道中围绕四个原子核运动。

从图 7-10 可看出：占有电子的两个成键轨道 $\psi_1$ 和 $\psi_2$ 的 $C_1$ 与 $C_2$ 和 $C_3$ 与 $C_4$ 都是成键的，而在 $C_2$ 与 $C_3$ 间是不一样的。$\psi_1$ 是成键的，使 $C_2$ 和 $C_3$ 间有双键的特征，但在 $\psi_2$ 中是不成键

的，有一个节面。因为 $\psi_1$ 和 $\psi_2$ 叠加的结果，使中间的碳碳键具有部分双键的特征和键长缩短。这一单键较短可能还与成键轨道的杂化状态有关（参见第六章一中丙烯的结构）。

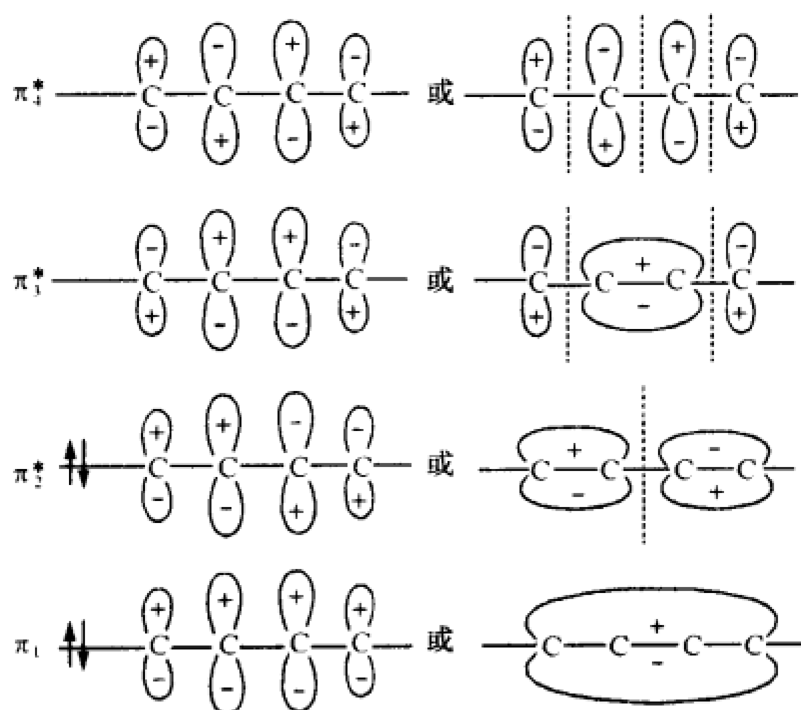
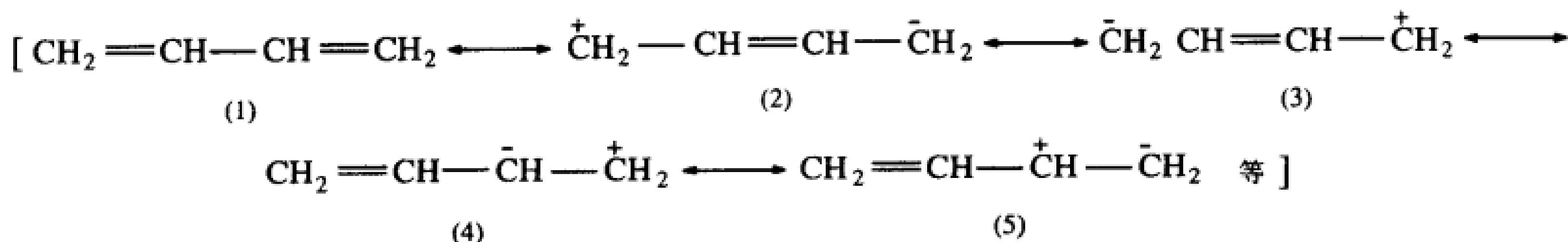


图 7-10 1,3-丁二烯的分子轨道

下面简单讨论共振论对 1,3-丁二烯结构的描述：共振论认为若一个分子（或离子或自由基）的结构不能用一个经典结构式表述时，可用几个经典结构式（或称极限式、共振结构式）来共同表述，分子的真实结构是这些极限式的共振杂化体，由于共振的结果使体系能量降低，如 1,3-丁二烯的真实结构为下列极限式的共振杂化体。




这种表述方式也反映出 1,3-丁二烯分子中 $\pi$ 电子的离域和 $C_2$ 和 $C_3$ 间有部分双键的特征。

在极限式之间的双箭头 ⟷ 表示两个极限式间的共振，切勿与平衡符号“ ⇌ ”混淆。还应指出的是，在共振论概念中，只有共振杂化体才是真实的分子，它只能有一个结构。一系列极限式是主观假想出来的，都不是实际存在的结构，是用来描述分子真实结构和性质的一种手段。也不能把真实的分子结构看成是几个极限式的混合物或看成为是几种结构互变的平衡体系。

应用共振论描述分子（或离子等）结构时，首先要写出极限式。写出极限式时应遵循以下原则：

（1）各极限式都必须符合路易斯结构的要求，如 1,3-丁二烯不能写成：

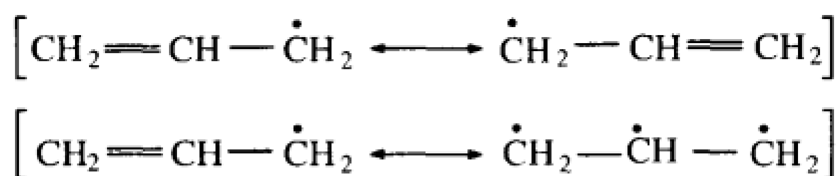



（2）极限式中原子核的排列要相同，不同的仅是电子排布。例如乙烯醇与乙醛间就不是共

振关系，两者氢原子的位置发生了变化：

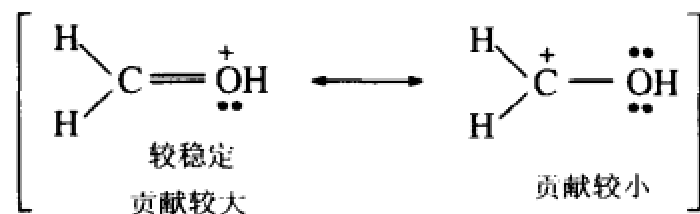


（3）各极限式中配对的电子或未配对的电子数应是相等的。因此下面第二个式子是错误的。



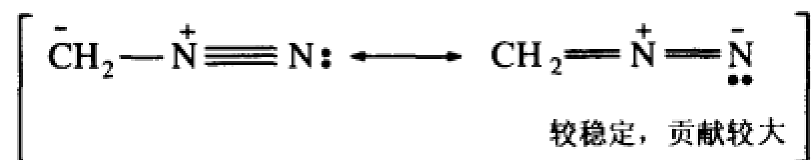
每个极限式对共振杂化体都有自己的贡献，判断它们贡献大小时，把它们看作真实分子，从其结构推测它们的相对稳定性，稳定性越大，对共振杂化体的贡献就越大。从结构判断几个极限式的相对稳定性大致有以下原则：

（1）满足八隅体的极限式比未满足的稳定。例如：




（2）没有正负电荷分离的极限式比电荷分离的稳定。例如在 1,3-丁二烯的极限式中，不带电荷的 $CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$（1）较稳定，对 1,3-丁二烯的真实结构贡献最大，因此通常用它表示 1,3-丁二烯结构。

（3）如几个极限式都满足八隅体电子结构，且有电荷分离时，电负性大的原子带负电荷，电负性小的原子带正电荷的极限式比较稳定。如：




（4）如参与共振的极限式具有相同的能量，它们的共振杂化体特别稳定，如烯丙基自由基。

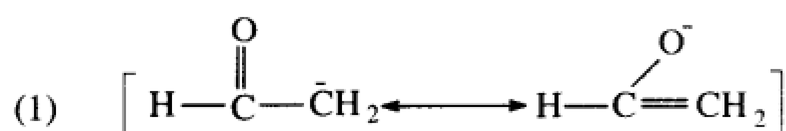


（5）参与共振的极限式越多，共振杂化体就越稳定。

共振论认为，共振杂化体的能量比参与共振的任何一个极限式能量都低。由于共振所降低的能量，称共振能。共振能越大，体系就越稳定。

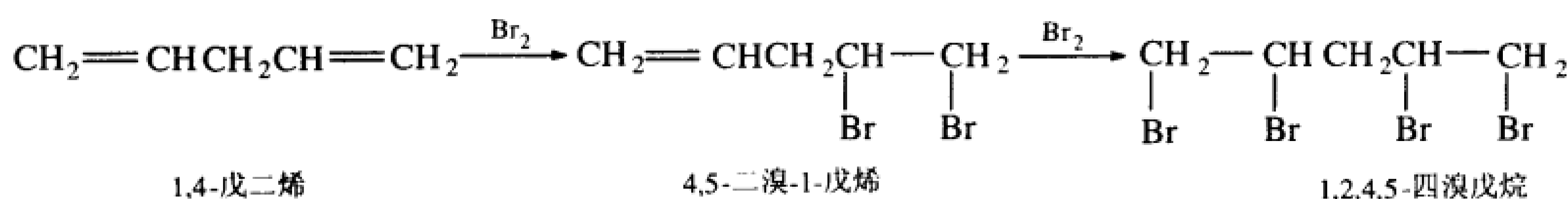
共振论是 1931 年美国化学家鲍林（L. Pauling）提出的。它是经典的价键理论的补充和发展，能定性地解释有机化学中许多现象和事实。由于共振论的表达方式比较简单、直观，所以易被广大化学工作者接受。而分子轨道理论则以量子力学为基础，有比较充足的理论根据，并有定量的计算作依据，理论上比共振论完善，但它的表达方式不够直观。这两种理论在描述分子结构和性质上都有广泛的用途，并起了互补的作用。

练习题 7.8 下列各对极限式中哪一个较稳定

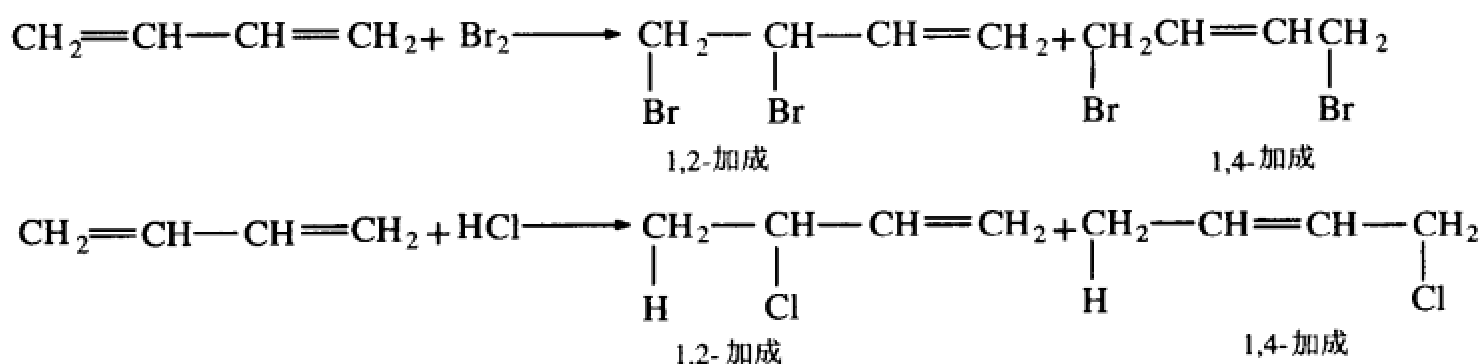
(1) 

(2) 

2. 1,2 加成和 1,4 加成：用溴处理孤立二烯烃如 1,4 戊二烯，首先得到 4,5-二溴-1-戊烯，进一步加成可得 1,2,4,5-四溴戊烷。反应是由两个双键独立进行的。如同这两个双键在两个分子中一样。



具有共轭结构的 1,3-丁二烯与 1mol 溴反应时，得到的产物不仅有预期的 3,4-二溴-1-丁烯，还有 1,4-二溴-2-丁烯。前者为 1,2 加成产物；后者为 1,4 加成产物。1,3-丁二烯与 HX 加成亦有 1,2 和 1,4 加成两种产物。



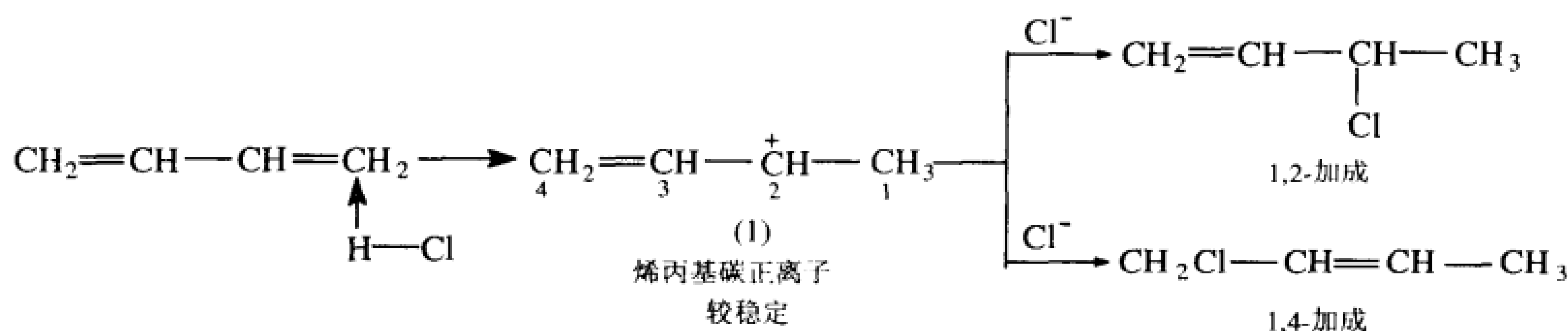
1,2-加成是试剂的两个部分分别加到一个双键的两个碳原子上；1,4-加成则是加到共轭体系的两端 $C_1$ 和 $C_4$ 上，原来的两个双键消失，而在 $C_2$、$C_3$ 之间形成一个新的双键，这种加成方式通常称为共轭加成。1,2-加成和 1,4-加成常在反应中同时发生，这是共轭烯烃的共同特征。

3. 共轭加成的理论解释：1,3-丁二烯有共轭加成产物取决于反应机理和活性中间体碳正离子（1）的结构。由于（1）的 $C_2$、$C_3$ 和 $C_4$ 部分相当于烯丙基碳正离子，所以把（1）看作烯丙基碳正离子，有时称其为烯丙基型碳正离子。

（1）亲电加成　共轭二烯烃与卤素和卤化氢加成机理与单元烯烃类似，按亲电性加成反应机理进行。现以 1,3-丁二烯和氯化氢加成为例说明：第一步氯化氢的质子加到共轭体系一端的碳原子上，形成烯丙基碳正离子（1）和氯负离子；第二步氯负离子很快地与碳正离子（1）的 $C_2$ 或 $C_4$ 结合，分别得 1,2 和 1,4 加成产物。

（2）烯丙基碳正离子的结构和稳定性　烯丙基碳正离子中带正电荷的碳原子与甲基碳正离子（参见第四章四）一样，是 $sp^2$ 杂化，三个 σ 键在同一平面上，碳原子上还有一个未占电子的 $p$

轨道，它和相邻的 $\pi$ 轨道只隔一个单键，能与 $\pi$ 轨道平行重叠，组成 $p$-$\pi$ 共轭体系，$\pi$ 电子可离域到空 $p$ 轨道上以弥补碳正离子电荷的不足，使碳正离子倾向稳定。图 7-11 为烯丙基碳正离子中 $p$-$\pi$ 共轭的示意图。



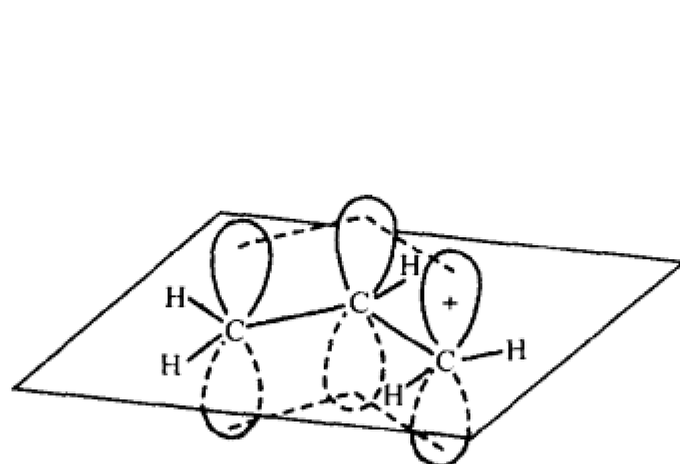




图 7-11 烯丙基碳正离子的 $p$-$\pi$ 共轭的示意图

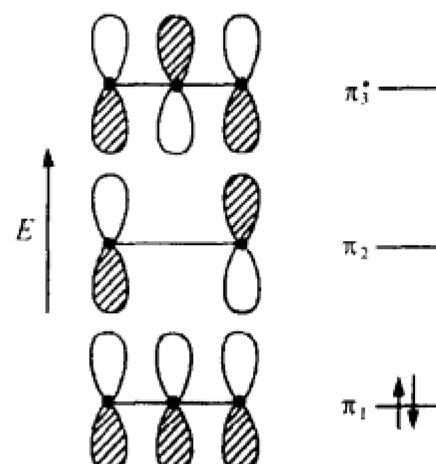



图 7-12 烯丙基碳正离子 $\pi$ 分子轨道

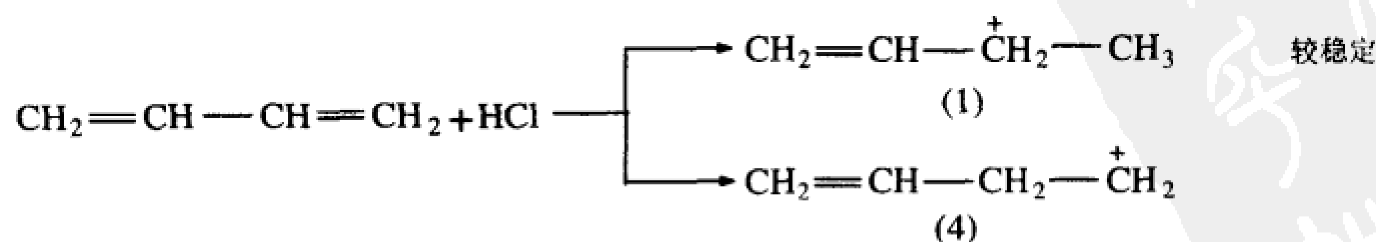
分子轨道理论认为：烯丙基碳正离子中的三个 $p$ 轨道可组成三个分子轨道，$\pi_1$ $\pi_2$ 和 $\pi_3$（见图 7-12 ）。$\pi_1$ 为成键轨道，$\pi_2$ 为非键轨道，$\pi_3$ 为反键轨道。在基态时两个电子在成键轨道上，$\pi_2$ 为空轨道。

共振论认为烯丙基碳正离子是下列两个极限式的共振杂化体。

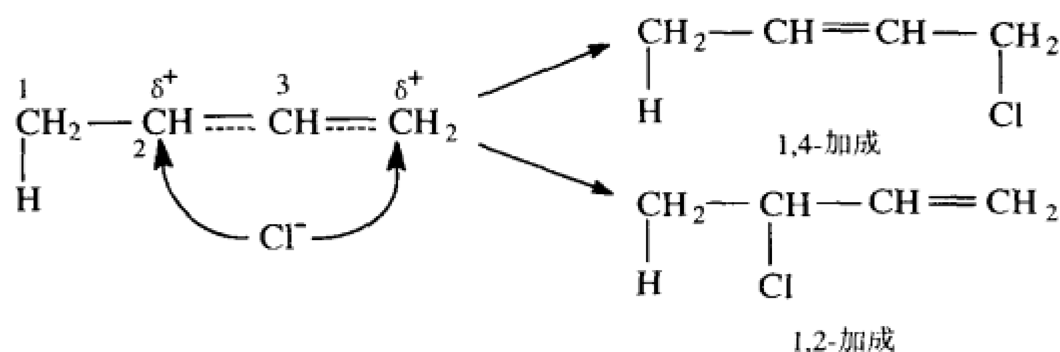


$$\left[CH_2{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2 \longleftrightarrow \overset{+}{C}H_2{-}CH{=}CH_2\right] \equiv \overset{\delta^+}{C}H_2 {=\!=} CH {=\!=} \overset{\delta^+}{C}H_2$$

在上述讨论中可看出：烯丙基碳正离子（1 ）两个 $\pi$ 电子是围绕三个碳原子核运动，电子云分布在三个碳原子周围 ，使（1）的 $C_2$ 上的正电荷得以分散，而趋向稳定。若质子加到 1,3 丁二烯的中间碳原子 $C_2$ 或 $C_3$ 生成的碳正离子（4)，它不存在 $p$-$\pi$ 共轭体系，两个 $\pi$ 电子不能离域到带正电荷 的碳原子上，所以（1）比（4）稳定。因此在 1,3-丁二烯与 HCl 加成的第一步中，氢质子总是加到末端碳原子上，而不是加到中间碳原子上。

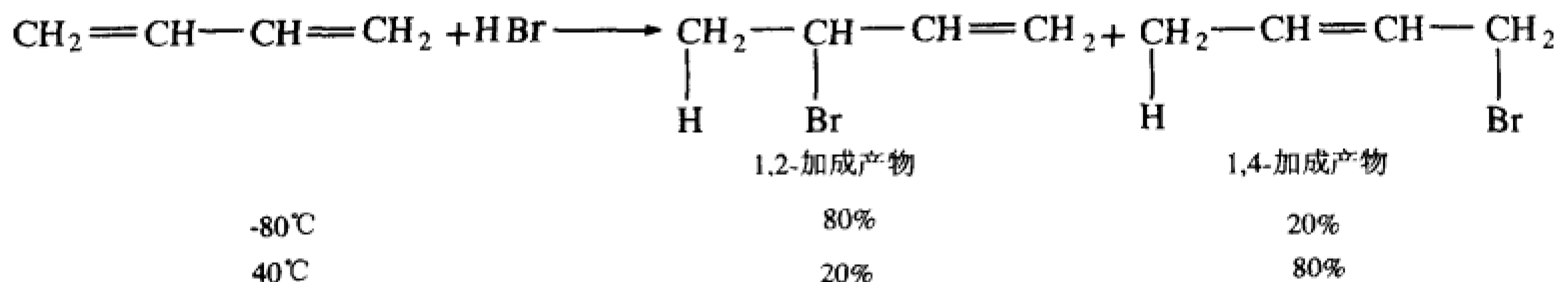



从共振式还可清楚看出：在三碳体系的两端碳原子（$C_2$、$C_4$）的电子云密度较小,带部分正电荷，因此第二步 $Cl^-$ 可进攻 $C_2$ 和 $C_4$，分别形成 1,2 和 1,4 加成产物。

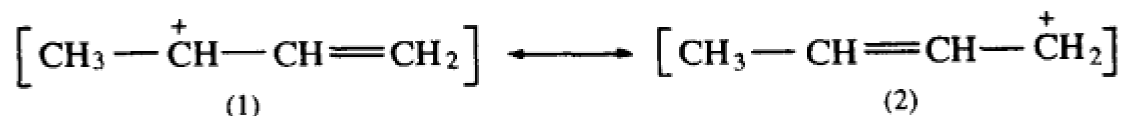



练习题 7.9 （1）写出 2-甲基-1,4 己二烯分别与一摩尔 HBr 和一摩尔 $Br_2$ 反应的产物。（2）写出 2-甲基-1,3-己二烯与上述试剂反应产物，并给以解释。

4. 热力学控制和动力学控制：在反应中产生的 1,2-加成和 1,4-加成产物的相对数量受共轭二烯烃的结构、试剂和反应温度等反应条件影响，一般在较高的温度下以 1,4 加成产物为主，在低温下以 1,2 加成产物为主。例如：

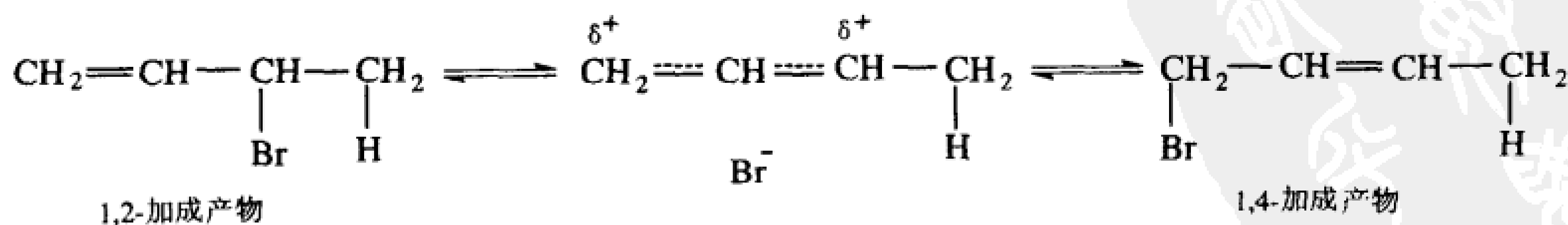



生成 1,2-加成产物和 1,4-加成产物是经同样的碳正离子中间体,第一步反应是相同的,因此形成两种产物的相对数量取决于第二步反应。共振论认为 1,3-丁二烯和 HBr 加成的第一步生成的碳正离子的真实结构为（1）和（2）的共振杂化体。



由于极限式（1）比（2）稳定，因此对共振杂化体贡献大，在共振杂化体中，$C_2$ 比 $C_4$ 上容纳的正电荷多一些，因此 $C_2$ 比 $C_4$ 易接受 $Br^-$的进攻，发生 1,2-加成所需的活化能较小，反应速率比 1,4 加成快（见图 7-13）。

在较高温度下进行反应时，加成产物中的 C—Br 能电离成烯丙基正离子和溴负离子，1,2 和 1,4 加成物可通过烯丙基碳正离子相互转化，形成动态平衡。




由于 1,4 加成产物（二取代烯）比 1,2 加成产物（一取代烯）稳定，所以在平衡混合物中 1,4 加成产物占有较多的比例（80%）。

由上可见，在低温下进行反应，以 1,2 加成产物为主，产物的比例是由反应速度决定的，

称动力学控制；在较高温度下反应，以 1,4 加成产物为主，产物的比例是由产物的稳定性决定的，称热力学控制。

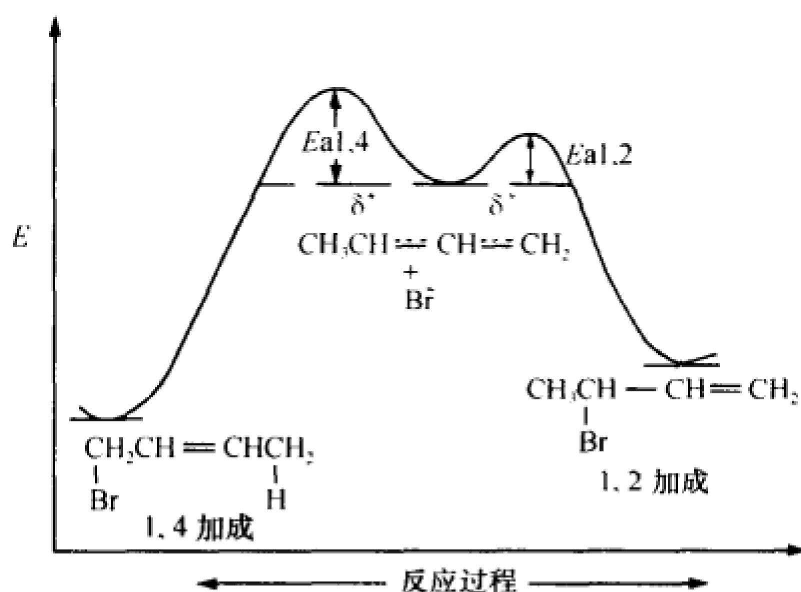
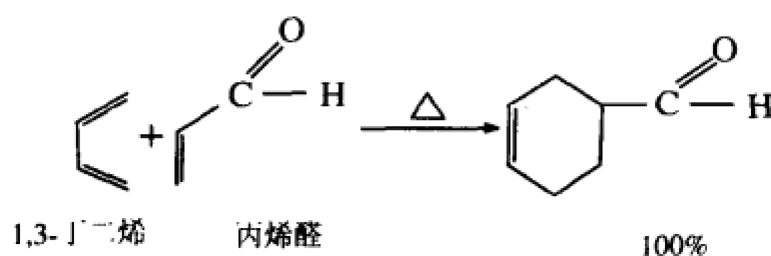



图 7-13 1,3-丁二烯和 HBr 加成的动力学和热力学控制

共轭二烯烃的另一个特有的反应是与含碳碳双键和叁键的化合物可发生 1,4-加成反应，生成环状化合物，如：




这是共轭二烯烃特有的反应，称双烯加成反应，又称狄尔斯-阿尔德反应（Diels-Alder reaction），该反应应用范围较广，将在有关章节中讨论。

**狄尔斯（Otto Paul Hermann Diels ,1876-1954）**出生于汉堡，毕业于名牌大学柏林大学，导师是 Emai Fischer。毕业后 Diels 留校任教，并在柏林大学升为高级教授（tp professor）。1916 年，Diels 转到基尔大学任教授，直至 1945 年退休。像大多数二战期间的德国科学家一样，Diels 教授也亲自感受了战争的残酷：他有两个儿子在苏联前线牺牲了；他的家和多所实验室被盟军的炮弹摧毁。

尽管 Diels 有发现炭的低氧化物 $C_3O_2$ 这一不朽功绩，但人们真正记得他的是他和助手 Kurt Alder 的精诚合作。在 1927-1928 年间，两人致力于二烯烃模糊反应的研究，并把它变成一种对有机合成化学家们来说重要而可行的方法。由此 Diels 和 Alder 共同获得了 1950 年的诺贝尔化学奖，为了纪念他们，人们还将这一反应命名为 Diels-Alder 反应。

**阿尔德（Kurt Alder,1902-1958）** 出生于西里西亚（现在波兰的霍茹夫，德国在第一次世界大战后被迫将西里西亚还给波兰）Konigshiitta 的一个教师家庭，他在柏林大学接受研究生教育，在基尔大学攻读博士学位，当时他的导师是 Otto Diels。

Alder 1926 年获得博士学位，之后他继续和 Diels 一起工作了八年。他们的成功研究终于获

得了诺贝尔奖。

1934年，Alder转到基尔大学任教授，并于1936年成为德国化工界巨头法本公司的主任(领导者)。1940年，Alder转到科隆大学作化学教授，并在此渡过余生。Alder为Diel-Alder反应的研究作出了巨大贡献，因此他和他的良师益友Diels一起获得了诺贝尔奖。

可惜天妒英才，Alder英年早逝，死于1958年，死时差3个月满56岁。

**（三）聚集二烯烃**

聚集二烯烃（cumulative diene）又称累积二烯烃，最简单的聚集二烯烃是丙二烯。丙二烯分子的中间碳原子为 *sp* 杂化，三个碳原子在一条直线上，两边碳为 $sp^2$ 杂化，这两个碳的 *p* 轨道分别与中间碳原子上两个互相垂直的 *p* 轨道重叠，形成两个互相垂直的 $\pi$ 键，两个亚甲基位于互相垂直的平面上，图7-14为丙二烯轨道结构的示意图。

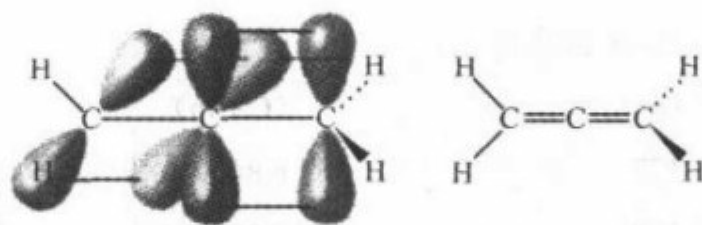
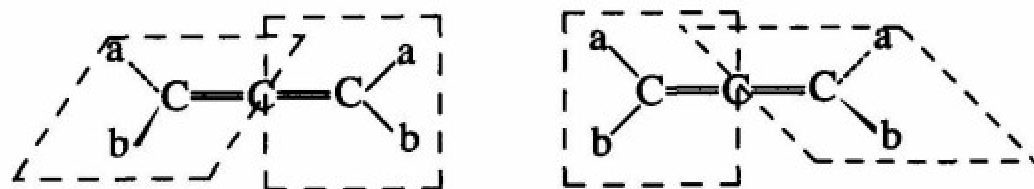
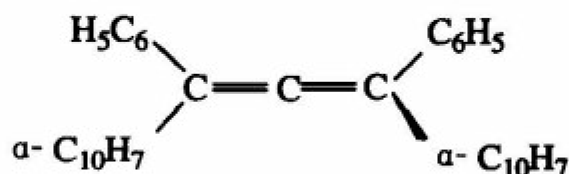


**图7-14 丙二烯分子中轨道结构示意图**

1878年霍夫曼就预言丙二烯的两端碳原子都连有不同取代基的化合物有一对对映异构体。



但这一预言在60年后才由实验证明，第一个合成的具有光活性的丙二烯型化合物为1,3-二苯基-1,3-二-α-萘基-1,2-丙二烯。



在这类化合物中，两个互相垂直的平面上使分子没有对称中心和对称面。两个Cab围绕C—C—C键轴的排列是不对称的，称其为手性轴。

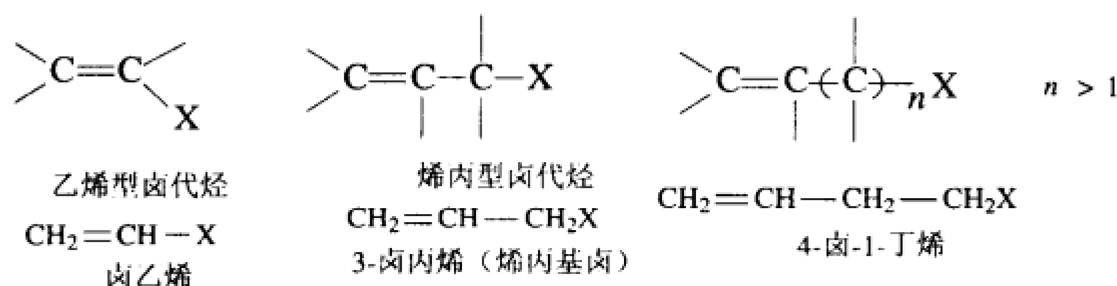
聚集二烯烃较不稳定，具这种碳架的化合物不多，这里不作进一步讨论。

## 三、卤乙烯型和卤丙烯型卤代烃

卤素与双键直接相连的卤代烯烃称卤乙烯型卤代烃，最简单的是卤乙烯。

卤素与双键相隔一个碳原子的称烯丙型卤代烃，最简单的是3-卤丙烯。

还有一类是卤素与C=C相隔两个碳原子以上的卤代烃，如4-卤-1-丁烯



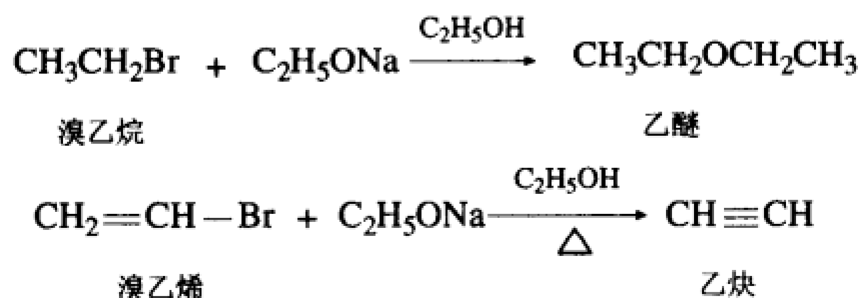

在第三类卤代烯中双键和卤素相隔较远，卤素的活性与卤代烷类似，而乙烯型和烯丙型的卤代烃与相应的卤代烷差别较大。

1．乙烯型卤代烃

乙烯型卤代烃的沸点和溶解度等与相应的卤代烷差别不大，但偶极矩C—X比相应的卤代烷小，C—X键的键长比卤代烷短，电离能亦比卤代烷高。

| 化合物 | C—X键键长 Pm | 偶极矩（C·m） | 电离能（kJ/mol） |
|---|---|---|---|
| $CH_3CH_2Cl$ | 177 | $6.84\times10^{-30}$ | 799.14 |
| $CH_2=CHCl$ | 160 | $4.80\times10^{-30}$ | 866.01 |

在亲核性取代反应中，乙烯型卤代烃无论在$S_N1$或$S_N2$反应条件下，卤素的反应活性都特别低。例如，溴乙烷与乙醇钠反应1小时后即可生成乙醚，但溴乙烯在相同条件下不发生$S_N2$反应，而在较高温度下经消除反应生成乙炔。




又如，卤乙烯型化合物与硝酸银溶液加热数天也无反应。鉴定此类化合物中的卤素需先用“钠融法”，将样品用高温熔融的金属钠处理破坏化合物中C—X键，使其转成无机的卤素负离子，然后再加硝酸银溶液析出卤化银沉淀（氟化物除外，因AgF溶于水）。

乙烯型卤烃这些性质与其结构有关，下面以氯乙烯为例说明。在氯乙烯分子中，氯原子的一对未共用电子对所在的$p$轨道可与双键碳原子上的$\pi$轨道平行重叠，形成一个大$\pi$键，称$p$-$\pi$共轭，其分子轨道模型如图7-15所示。

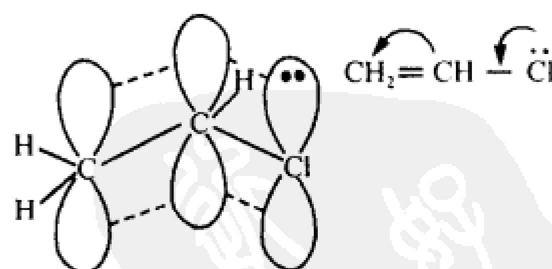
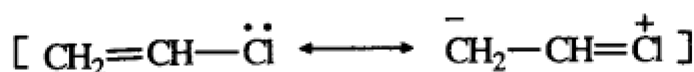



图7-15 氯乙烯的分子轨道模型

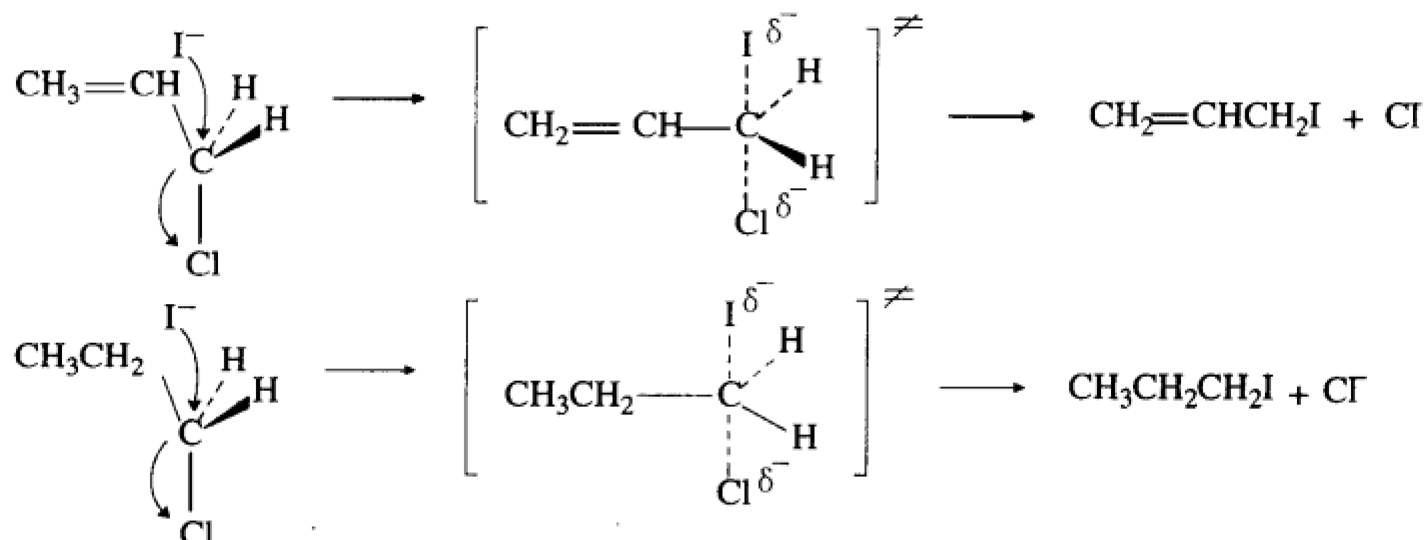
在这个共轭体系中，氯原子的共用电子对可离域到双键上，其电子离域的状态亦可用共振式表示



这样就使氯乙烯的偶极矩减小，并使它的 C—Cl 键有部分双键的性质加之 C—Cl 键的碳原子为 $sp^2$ 杂化，使 C—Cl 键的键长缩短，电离能增大。C—Cl 键的这些特性都会使氯乙烯的亲核取代活性大大降低。

在氯乙烯的 p-π 共轭中，氯原子上的未共用电子对向双键方向移动，它起给电子作用，使双键上电子密度增加，而氯原子本身电子云密度减少，带微量正电荷，称为给电子的共轭作用。

2.烯丙型卤代烃　烯丙型卤代烃中卤素的活性与乙烯型卤代烃相反，比相应的卤代烷活泼，如它在室温下与硝酸银醇溶液作用，立即生成卤化银沉淀。又如烯丙基氯与碘负离子发生 $S_N2$ 反应的速度是氯丙烷的 73 倍：



烯丙型卤代烃在 $S_N2$ 反应中具较大的活性，可能是由于过渡态 $sp^2$ 杂化碳原子上的 p 轨道与相邻的 π 轨道平行重叠，从而稳定了这种过渡态（尽管这时过渡态中的 p 轨道已部分与亲核试剂和离去基团结合），过渡态的轨道模型如图 7-16 所示。

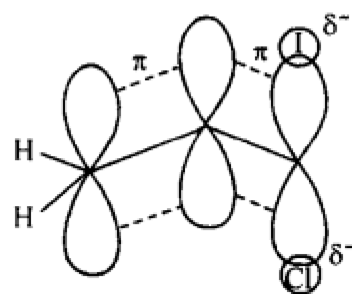



**图 7-16　烯丙基氯与 I⁻ 反应的过渡态**

在 50%醇的水溶液中（$S_N1$ 反应条件），烯丙型卤代烃和卤代烷溶剂解的相对反应速率为：

| 化合物 | $CH_3CH_2C(CH_3)_2$（C 上连 Cl） | $CH_3CHCH_2CH_2Cl$ | $(CH_3)_2C{=}CHCH_2Cl$ | $CH_2{=}CHC(CH_3)_2$（C 上连 Cl） |
|---|---|---|---|---|
| 相对速度 | 1 | 0.0002 | 38 | 162 |

以上数据说明，烯丙型卤代烃的活性与叔卤代烷相近；当有多个烷基在双键旁存在时，其活性高于叔卤代烃。

从上述卤烃 $S_N1$ 反应速率可推测碳正离子相对稳定性次序为：



$$R_3\overset{+}{C} > R_2\overset{+}{C}H > R\overset{+}{C}H_2 > \overset{+}{C}H_3$$

## 四、电性效应小结

各类有机官能团化合物的性质和反应是它们的官能团决定的，而性质和反应活性的差别与官能团上所连的取代基密切有关。如碳碳双键与卤化氢进行亲电性加成反应时，反应活性次序为：

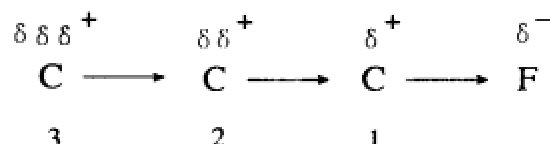


取代基是通过电性和立体效应（如 $S_N2$ 反应）影响官能团的反应活性的，现对电性效应作简单的小结：

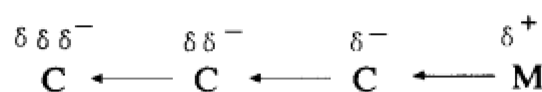
**（一）诱导效应（Inductive effect）**

由于成键原子的电负性不同，而使整个分子中的电子云沿着碳链向某一方向移动的现象，称诱导效应常用符号 I 表示。

一个基团（或原子）吸引电子的能力比氢强，该基团叫吸电子基，由吸电子引起的诱导效应叫负诱导效应，（因该基团或原子增加电荷，显 δ⁻）用-I 表示。例如：



一个基团（或原子）吸引电子的能力比氢弱，称给电子基。由给电子基引起的诱导效应为正诱导效应，用+ I 表示。例如：



式中 M 的电负性比氢小。符号“→”表示电子移动的方向（因该基团减少电荷，显 δ⁺）。

诱导效应有加和性，并随碳链的增长而减弱，一般传递 3 根 σ 键后即可忽略不计。

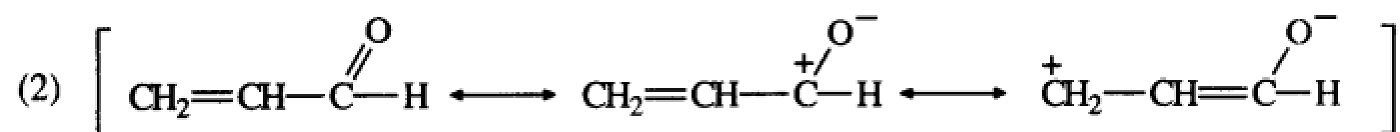
**（二）共轭作用**

在共轭体系中，电子不是局限在成键原子间而是在整个共轭体系运动，电子是离域的，所以又称为离域键。如前面已讨论过氯乙烯（1）和丙烯醛（2）（详见第九章五）分子中都存在离域键。



共振论认为其共轭体系的分子的真实结构是几种极限式的共振杂化体



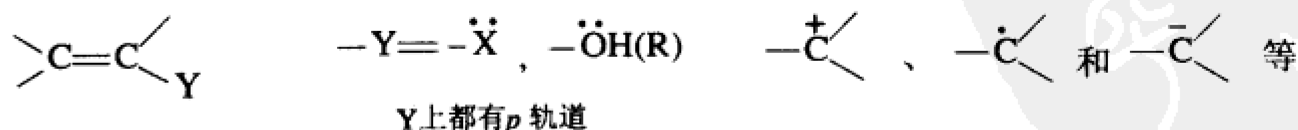


此种方法能较清楚看出分子（离子）中电子云的分布，从而推测对化合物的反应活性等方面的影响。更精确细致地描述共轭体系中电子运动状态的是分子轨道法。

**（三）共轭体系的类型**

1. π- π共轭，由 π轨道间重叠形成的共轭体系，如 1,3-丁二烯等

2. p- π共轭，是由 p 轨道和 π轨道重叠形成的共轭体系





3. σ -p 和 σ - π共轭（又称超共轭） 它们由 C—H σ 键的轨道和 p 轨道或 π轨道重叠组成

的共轭体系。下面是乙基自由基和丙烯中的 α-C—H σ 轨道与 p 轨道或 π 轨道重叠的示意图（乙基碳正离子中的超共轭见图 7-12）

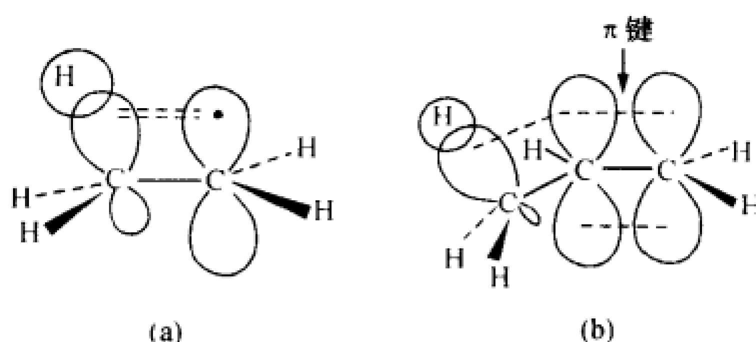



**图 7-17 超共轭**

（a）乙基自由基中的超共轭 （b）丙烯分子中的超共轭

由于可围绕中心碳原子和 α-碳间的 C—C 键旋转，超共轭作用是所有 α-C—H 键的平均效应，α-C—H 键越多，超共轭作用越大。由于 α-C—H σ 轨道与 p 轨道或 π 轨道交盖的程度较小，因此作用强度较弱。

从上述讨论可看出：参与共轭体系的轨道间只隔一个单键，轨道轴都在同一平面上，此时轨道间重叠的程度最大。π-π，p-π 共轭的轨道模型图分别见本章二中 1,3-丁二烯和烯丙基碳正离子的结构。

有共轭体系的分子、离子或自由基较相应的没有共轭体系的分子、离子或自由基稳定。分子的其他物理性质和反应亦有特点。

## 五、富 勒 烯

富勒烯（Buckminsterfullerene）又称碳 60（$C_{60}$），分子中只含有碳元素，是金刚石和石墨的同素异形体，是一种非常稳定的分子。该分子由 60 个碳原子互相连结成 60 个顶点，构成 32 个面，其中有 20 个面是正六边形，12 个面是正五边形。见图 7-18 所示。

富勒烯中每一个碳原子都是 $sp^2$ 杂化，以 $sp^2$ 杂化轨道与相邻碳原子的 $sp^2$ 杂化轨道形成三根 σ 键。这三根 σ 键分别构成一个五边形的边和二个六边形的边。这三根 σ 键不共平面，键角分别为 108°、120°和 120°，因而整个分子为球形。每个碳原子以剩下的一个 *P* 轨道象烯烃分子一样与相邻碳原子的 *P* 轨道交盖成 π 键。相邻 π 键又互相离域，形成一个闭壳层电子结构。这个球体结构就象汉堡包一样，内外都被 π 电子云所包裹，因此十分稳定。

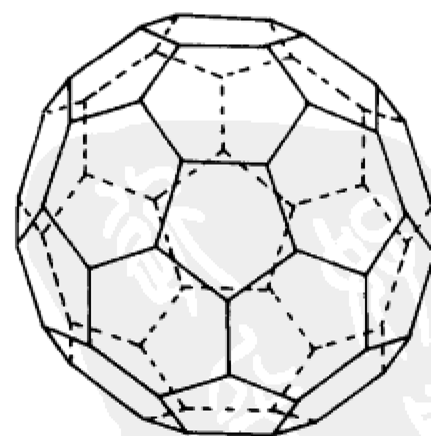


**图 7-18 富勒烯分子结构**

富勒烯是由美国 Sussex 莱斯大学的 Kroto smalley 及 Exxon 的 Curl 等人于 1984 年发现的。他们在实验室用大功率的激光束轰击石墨使其瞬间气化，用 1MPa 压力的氦气产生超声波，并使气化后的碳原子通过一个小喷嘴进入真空迅速膨胀冷却，形成 $C_{60}$。

富勒烯的人工合成是20世纪自然科学史上最重大的成果之一。由此，Kroto、Curl 和 Smalley 荣获1996年度诺贝尔化学奖。由于富勒烯独特的三维结构，新奇的反应性能，它在超导材料，非线性光学材料及生物活性等诸多领域方面的潜在应用价值，对富勒烯的研究已成为物理、化学、生物、材料及生命科学的研究热点。

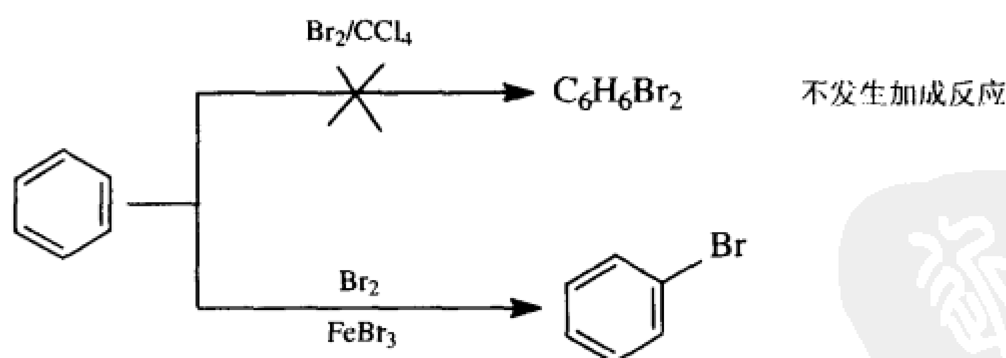
（薛德钧）



# 第八章
# 8 芳烃

芳烃是芳香族化合物（aromatic compounds）的母体。芳香化合物最初是指从植物中提取得到的一些具有香味的化合物，那时把来自脂肪降解得到的一类化合物如烷烃和烯烃称脂肪族化合物（aliphatic compounds）。芳香族化合物都含有苯环结构单元，苯环是一个高度不饱和体系，但它具有与普通不饱和化合物烯、炔明显不同的特殊性质。因而，现在芳香化合物的概念，是基于它们的结构和性质特征进行归类的，主要是指苯及其衍生物，以及一些虽然不具有苯环，但仍然具有这些特殊性质的化合物（非苯芳香化合物）。该族化合物名称上虽然沿用了“芳香”二字，实际上已与它们的气味无关，因为大多数含有苯环的化合物，并没有香味。

芳香化合物的特殊性质，被称为芳香性（aromaticity），主要表现在它们具有特殊的稳定性，以及在化学上不易发生烯烃和炔烃那样的加成反应，却易发生取代反应。例如，苯的分子式为$C_6H_6$，比相应的饱和烃少八个氢原子，它可用含有三根双键的一个正六边形表示，然而它不像烯烃，不能与溴和溴化氢加成，不能水解，也不与强氧化剂高锰酸钾反应。苯的化学反应性与熟知的不饱和化合物的性质相矛盾，大多数能与$\pi$键发生加成反应的试剂，均不能与苯反应。因此它不像是路易斯（Lewis）结构所描述的“三烯”。它能发生的反应与烯烃不同，例如，苯和溴在催化剂三溴化铁的存在下，发生取代反应，溴原子取代了苯分子中的一个氢原子，且所得到一溴代苯只有一种。

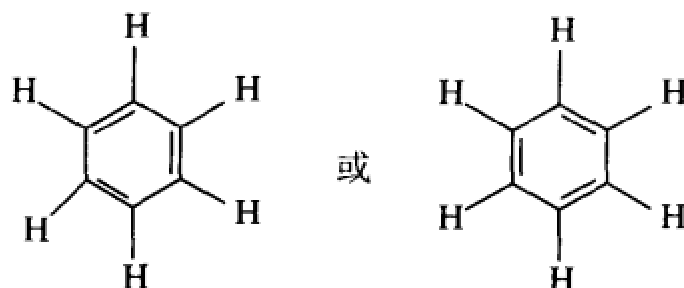



## 一、苯及其同系物

**（一）苯的结构**

1．凯库勒结构式　苯是1825年英国化学家法拉第（M.Faraday）从照明气中分离得到的，九年后德国化学家（E.Mitscherlich）将苯甲酸和氧化钙一起加热得到了同样的化合物，并测定

出它的分子式是 $C_6H_6$。科学家对于分子中六个碳和六个氢如何连接的问题进行了大量研究，因苯的一元取代只有一种产物，二元取代有三种产物，有三个相同取代基的苯也只有三种，根据大量的事实和科学研究，1865 年德国化学家凯库勒（Kekule）以惊人的洞察力和想像力提出苯是含有交替单、双键的六碳原子环状化合物。他认为苯实际上以两种结构存在，这两种结构的区别仅在于环中单键和双键的排列方式不同，而这两种不同的排列方式在围绕着环不断地振荡之中。凯库勒用这种单键和双键快速振荡的概念，解释苯不能发生加成反应。




凯库勒提出的苯的结构式是有机化学理论研究中的重大进展，它促进了对芳香族化合物的研究和开发，对有机化合物的结构理论也起了很大的促进作用，但也有不足之处，如它不能解释为什么苯有特殊的稳定性和不发生加成反应。

2．芳香六隅体

现代物理法测定（光谱法、电子衍射法、X-射线法）苯的结构表明：

（1）苯分子是平面正六边形，6 个碳和 6 个氢处于同一平面上。

（2）6 个 C-C 键等长，均为 140 pm，处于单键的 154 pm 和 C=C 的 134 pm 之间；6 个碳氢键的键长均为 108 pm。

（3）键角均为 120°。

为何会出现上述情况呢？

杂化轨道理论认为：苯分子的 6 个碳原子均为 $sp^2$ 杂化的碳原子，相邻碳原子之间以 $sp^2$ 杂化轨道互相重叠，形成 6 个均等的碳碳σ键，每个碳原子又各用一个 $sp^2$ 杂化轨道与氢原子的 1*s* 轨道重叠，形成碳氢σ键。所有轨道之间的键角都为 120°，由于 $sp^2$ 杂化轨道都处在同一平面内，所以苯的 6 个氢原子和 6 个碳原子共平面，每个碳原子还剩下一个未参与杂化的垂直于分子平面的 *p* 轨道，这六个 2*p* 轨道（每个碳原子一个）相互侧面重叠构成一个波及由六个碳原子构成环状的大π键（见图 8-1），六个π电子为六个碳原子所共享，电子云对称、均匀地分布在环平面的上下方，因此苯分子中没有单双键区别。还由于π电子不是局限于两个碳原子之间，而是离域于在整个环状的体系中，因此苯有特殊的稳定性。

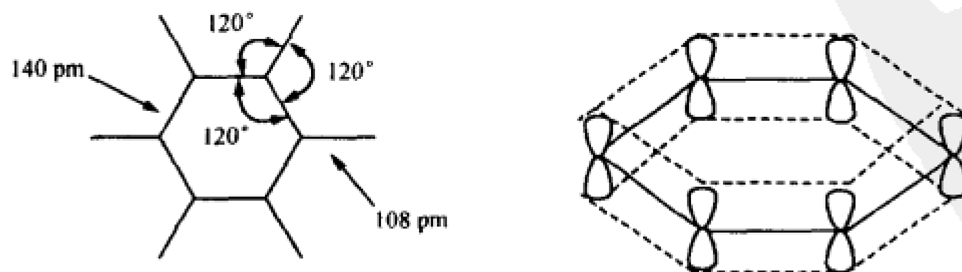



**图 8-1　苯分子的键长、键角和大π键**

3．苯的分子轨道模型

图 8-1 已能部分地表示了苯分子中$\pi$电子的运动情况，而分子轨道理论能更精确地描述苯分子中$\pi$电子的运动状态，它认为苯分子中的 6 个 $p$ 原子轨道彼此作用形成 6 个$\pi$分子轨道，它们的形状及相应的能级如图 8-2 所示。从图 8-2 中可以看出，苯有 6 个$\pi$分子轨道，$\psi_1$，$\psi_2$，$\psi_3$ 是能量较低的成键轨道，$\psi_4$，$\psi_5$，$\psi_6$ 是能量较高的反键轨道。在三个成键轨道中，$\psi_1$ 没有节面，能量最低，$\psi_2$，$\psi_3$ 各有一个节面，它们的能量相等，但都比$\psi_1$ 高。分子轨道理论将两个能量相等的轨道称为简并轨道，$\psi_2$，$\psi_3$ 是一对简并轨道。同样，反键的$\psi_4$，$\psi_5$ 也是一对简并轨道，它们各有两个节面，能量比$\psi_2$，$\psi_3$ 高，反键的$\psi_6$ 能量最高，它有三个节面。基态时，6 个$\pi$电子占据三个成键轨道，所以苯的$\pi$电子云是由三个成键轨道叠加而成的，叠加的最后结果是$\pi$电子云在苯环上下对称均匀分布，又由于碳碳$\sigma$键也是均等的，所以碳碳键长完全相等，形成一个正六边形的碳架。闭合的电子云是苯分子在磁场中产生环电流的根由，环电流可看作是没有尽头的，因此离域范围很广，如图 8-2 所示，三个成键轨道中电子总能量，大大低于处在三个孤立的$\pi$成键轨道中的总能量，因此具有特殊的稳定性。

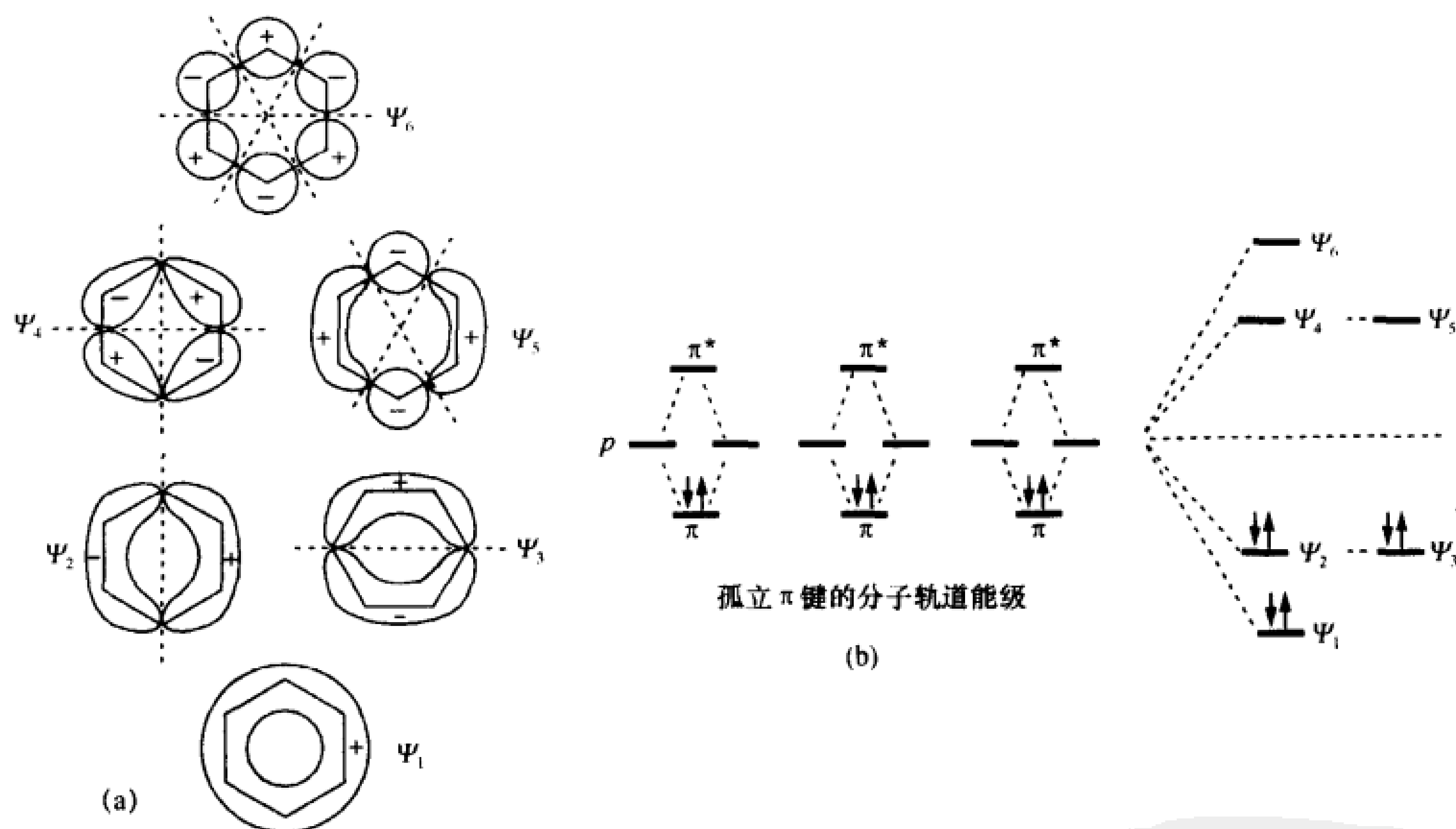



**图 8-2 苯的$\pi$分子轨道和能级图解**

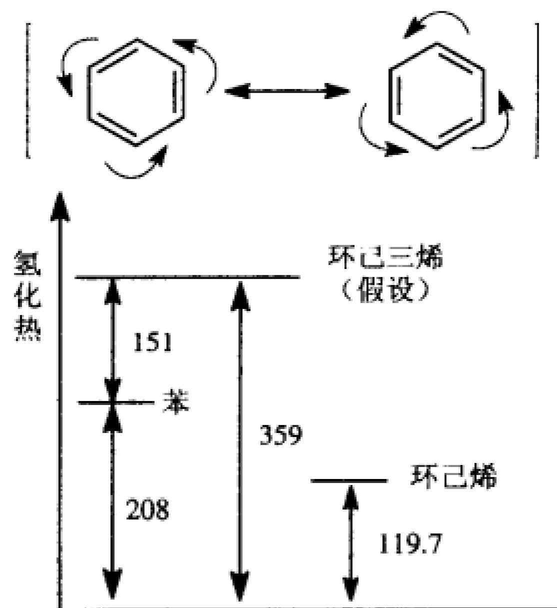
（a）分子轨道图（顶视图） （b）分子轨道能级

4．共振论对苯的结构的解释

共振论用两个经典的价键结构式（极限式）之间的共振来描述上述苯的结构。它认为苯的真实结构是这两个极限式（凯库勒结构式）的共振杂化体。按照共振论的观点，每一个极限式对共振杂化体具有其相应的贡献，能量较低的极限式，对共振贡献较大；相同极限式间的共振，其共振杂化体的能量特别低。因为苯的两个极限式结构相同，所以共振杂化体的能量比假想的环己三烯低得多，有特殊的稳定性。可见共振论对苯结构的描述与凯库勒对苯结构的描述是不同的，凯库勒认为苯是两个环己三烯间的不断互相转化，而共振论认为苯的真

实结构只有一个，是两个凯库勒结构式的共振杂化体，因此特别稳定，没有单双键区别，不易发生加成和氧化反应。

另外，苯的氢化热为 208 kJ/mol，而环己烯的氢化热为 119.7 kJ /mol，而理论上环己三烯的氢化热应为环己烯的三倍 359 kJ /mol。故苯的氢化热比假设的环己三烯要低 151 kJ /mol。说明苯很稳定（能量愈低愈稳定）。

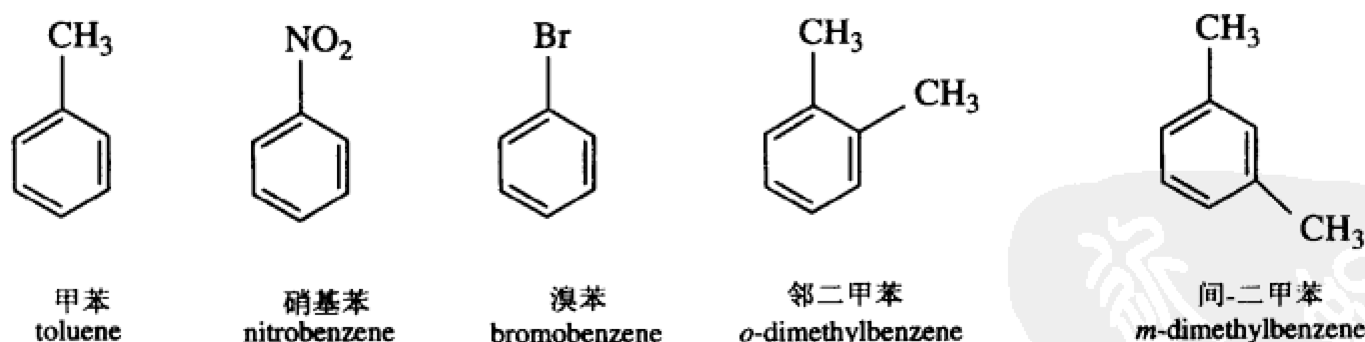



苯、环己烯、环己三烯的氢化热

在书写苯的结构时，一般用凯库勒结构式，有的在六元环内加一个圆圈表示。

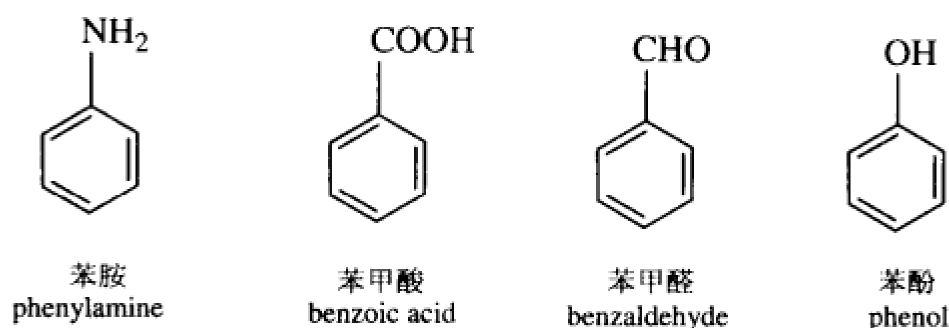
**（二）苯衍生物的同分异构、命名和物理性质**

1. 同分异构　苯环上取代基位置不同引起的同分异构体：苯环上的氢被一个或几个取代基取代，得到一元、二元或多元取代的苯衍生物。苯的六个氢原子是等同的，因此，单取代苯（如甲苯、硝基苯、溴苯等）没有因取代基位置不同而引起的构造异构体，不论这取代基写在苯环上哪个碳上，都是同一化合物。二元或多元取代苯，因取代基在苯环上相对位置的不同，会产生构造异构体。例如：




2. 命名　许多苯的衍生物早有惯用的俗名，这些俗名常基于它们的来源，并已被 IUPAC 接受继续使用。取代苯衍生物的系统命名如下：一元取代苯中的取代基是烷基、卤素、硝基等时，以苯为母体，把取代基的名称写在母体的前面，称为某苯。如前述的甲苯、溴苯和硝基苯。

如取代基为氨基、羧基、醛基、酰胺基、羟基等时，则以这些官能团作为母体称为苯×。如：



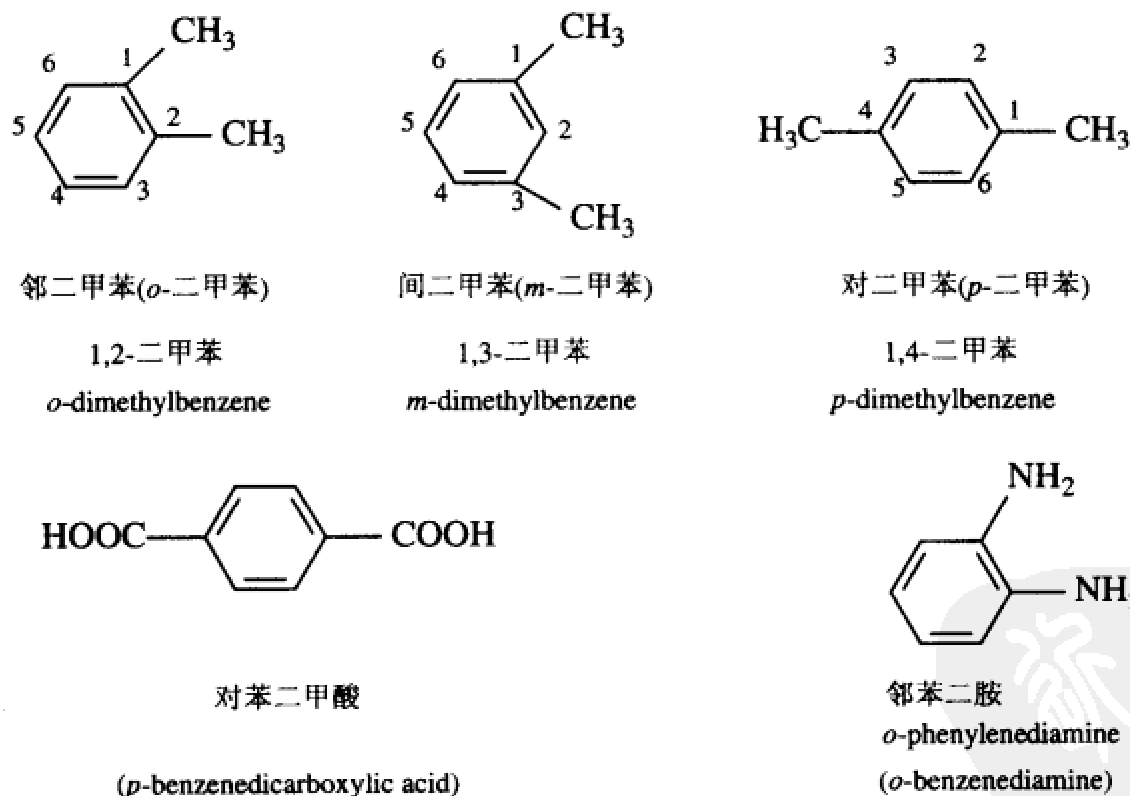

苯胺 phenylamine　苯甲酸 benzoic acid　苯甲醛 benzaldehyde　苯酚 phenol

当取代基结构较复杂或为不饱和基团，或为多苯基取代芳烃时，也可将苯作为取代基来命名。




2-苯基戊烷 2-phenylpentane　苯乙烯 styrene　二苯甲烷 diphenylmethane

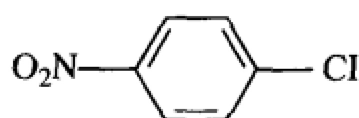
苯的二元取代物有三种异构体，它们是由于取代基团在苯环上相对位置的不同而起的。命名时用邻（*ortho*，简写 *o*-）表示两个取代基处于邻位；用间（*meta*，简写 *m*-）表示两个取代基团处于中间相隔一个碳原子的两个碳上；用对（*para*，简写 *p*-）表示两个取代基处于对角位置，邻、间、对也可用 1,2-、1,3-、1,4-表示。例如：




邻二甲苯(*o*-二甲苯) 1,2-二甲苯 *o*-dimethylbenzene　间二甲苯(*m*-二甲苯) 1,3-二甲苯 *m*-dimethylbenzene　对二甲苯(*p*-二甲苯) 1,4-二甲苯 *p*-dimethylbenzene

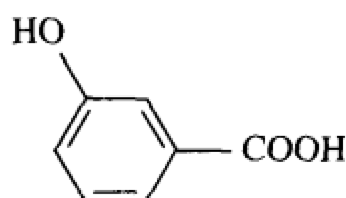
对苯二甲酸 (*p*-benzenedicarboxylic acid)　邻苯二胺 *o*-phenylenediamine (*o*-benzenediamine)

当苯环上的两个取代基不同时，要选一个官能团作为母体官能团，写在苯的后面，其它官能团作为取代基。母体官能团的选择顺序一般按下列顺序：先出现的官能团为母体官能团。羧基（—COOH），醛基（—CHO），羟基（—OH），烯基（—C=C）或炔基（—C≡C—），氨基（—$NH_2$），烷氧基（—OR），烷基（—R），卤素（—X），硝基（—$NO_2$），亚硝基（—NO）。如：



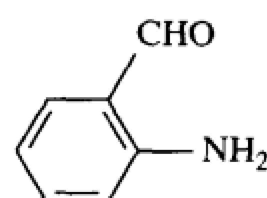

对硝基氯苯

*p*-nitrochlorobenzene




间羟基苯甲酸

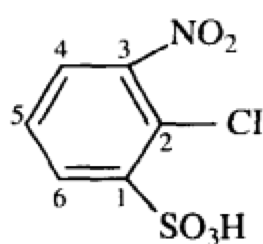
*m*-hydroxybenzoic acid




邻氨基苯甲醛

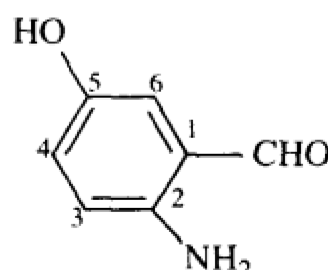
*o*-aminobenzaldehyde

当苯环上有三个或更多的取代基时，命名时同样以上述的顺序，先出现的官能团为主要官能团，与苯环一起作母体，母体官能团的位置编号为 1，其它的基团作为取代基，取代基的编号以母体官能团为标准计数。编号时，取代基的号码要尽可能小，写名称时，取代基的列出顺序按顺序规则，小基团优先（英文按字母顺序排列）。



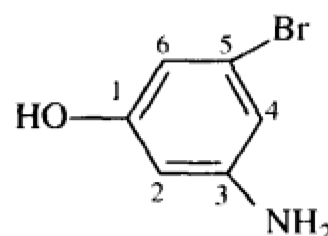

3-硝基-2-氯苯磺酸

2-chloro-3-nitrobenzene-sulfonicacid




2-氨基-5-羟基苯甲醛

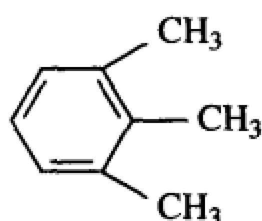
2-amino-5-hydroxybenzaldehyde




3-氨基-5-溴苯酚

3-amino-5-bromophenol

若苯环上的三个取代基相同，常用“连”（英文用“vicinal”，简写成“vic”）为词头，表示三个基团处在 1,2,3 位，用“偏”（英文用“unsymmetrical”，简写成“unsym”）为词头，表示三个基团处在 1,2,4 位，用“均”（英文用“symmetrical”，简写成“sym”）为词头，表示三个基团处在 1,3,5 位。

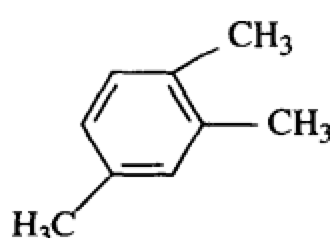



1,2,3-三甲苯

(连三甲苯)

1,2,3-trimethylbenene

或victrimethylbenene

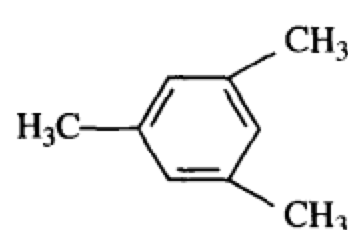



1,2,4-三甲苯

(偏三甲苯)

1,2,4-trimethylbenene

或unsymtrimethylbenene



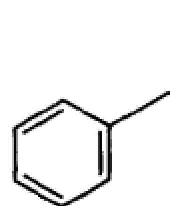

1,3,5-三甲苯

(均三甲苯)

1,3,5-trimethylbenene

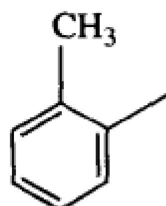
或symtrimethylbenene

芳烃中少一个氢原子的基团称为芳基。如：



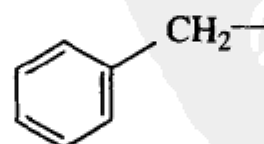
$C_6H_5$-

苯基




o-$CH_3C_6H_4$-

邻甲苯基




$C_6H_5CH_2$-

苯甲基或苄基

苯基常用 Ph（phenyl）表示，泛指的芳基常用 Ar（Aryl）表示。

练习题 8.1 写出四甲苯的各种异构体并命名
练习题 8.2 三种二溴苯的异构体熔点不同。熔点 87.3℃的二溴苯硝化时只能得一种一硝基化合物（$C_6H_3Br_2NO_2$），熔点 7.1℃的可得两种一硝基化合物，熔点-7℃的可得三种一硝基化合物。写出这三种二溴苯的结构式及其对应的熔点。

3．物理性质 苯及其同系物多数为液体，具有香味。它们的相对密度和折光率比相应的链烃和环烃高。均不溶于水，是许多有机物的良好溶剂。但一般有毒性，使用时要注意防护措施。表 8-1 列出了苯及其同系物的物理常数。

**表 8-1 苯及其某些同系物的物理常数**

| 化 合 物 | 熔点/℃ | 沸点/℃ |
|---|---|---|
| 苯 | 5.4 | 80.1 |
| 甲苯 | −93 | 110.6 |
| 邻二甲苯 | −28 | 114 |
| 间二甲苯 | −54 | 139 |
| 对二甲苯 | −13 | 138 |
| 乙苯 | −93 | 136 |
| 丙苯 | −99 | 159.5 |
| 异丙苯 | −96 | 152 |
| 苯乙烯 | −31 | 146 |
| 苯乙炔 | −45 | 142 |

苯和取代苯在红外波谱（IR）中重要的特征吸收峰是：

芳环上 C—H 伸缩振动 ~$3030cm^{-1}$

芳环上 C=C 骨架振动 1600~1400 $cm^{-1}$

在 1600、1580、1500 和 $1450cm^{-1}$ 处有四个吸收峰。900~$600cm^{-1}$ 处有 Ar-H 的面外弯曲振动，其吸收峰的位置和苯环上取代基的数目及其位置有关。图 8-3 为甲苯的红外光谱，甲基 C—H 的伸缩振动吸收峰，位于脂肪族烷烃 C—H 的伸缩振动吸收范围，~$2950cm^{-1}$。

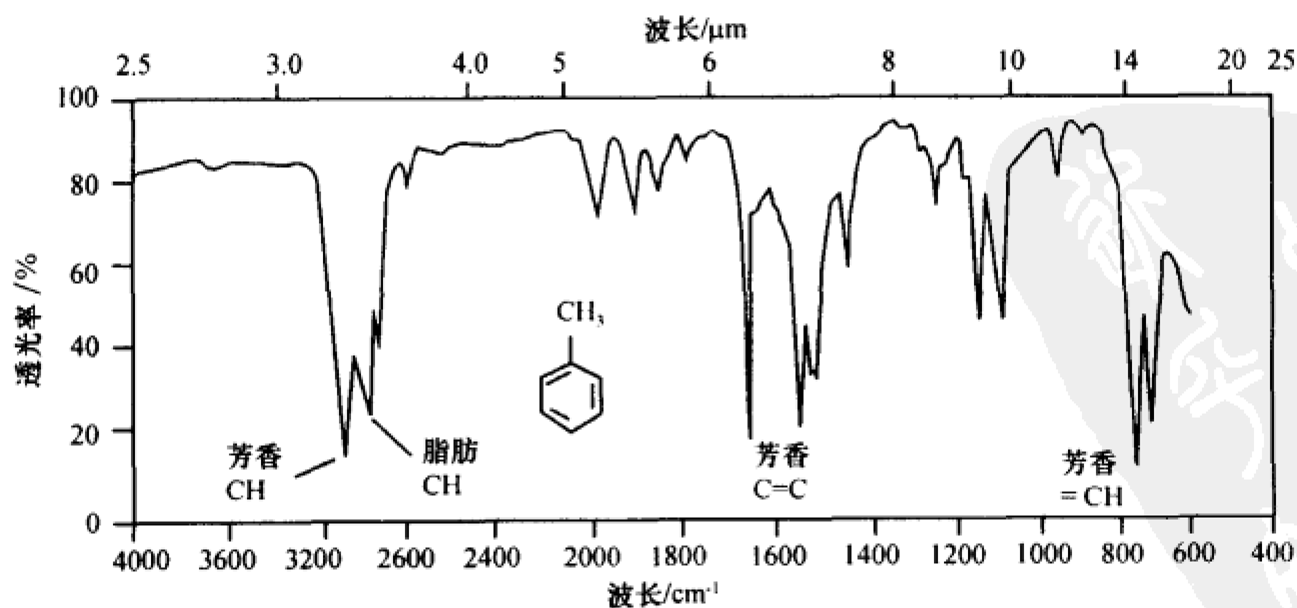



图 8-3 甲苯的红外光谱图

苯环上的六个氢是等价的，在氢核磁共振谱（$^1$H－NMR）中呈单峰，化学位移（$\delta$）7.27。其它苯衍生物芳环上氢的化学位移，也均出现在$\delta$6.5~8 的低场区域。在结构测定中，这对于识别芳环的存在很有帮助，因为其它类型质子的核磁共振峰，通常不出现在这个区域。芳环上氢的核磁共振出现在比烷烃低得多的低场，是因为存在一种称为顺磁屏蔽效应的作用所致。从图 8-4 可见，芳环的平面环状共轭体系在外加磁场 *Ho* 的作用下，会被诱导产生一个环电子流，它产生的次级磁场（也被称为诱导磁场），其方向在芳环上氢所在的区域与外加磁场 *Ho* 的方向相同，从而导致芳环上的氢在低得多的 *Ho* 就发生共振吸收。

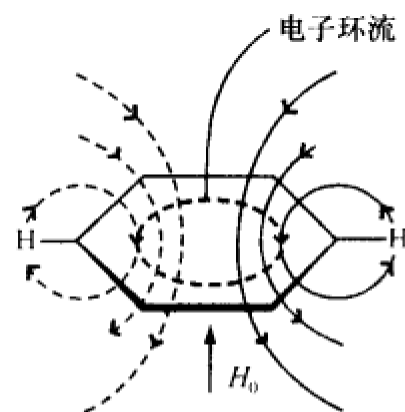



图 8-4　苯环的顺磁屏蔽效应

在取代苯衍生物中，芳环上的取代基除有它们本身的核磁共振吸收峰外，通过诱导和（或）共轭作用可影响芳环上氢的核磁共振，给电子基团使芳环上氢的化学位移向高场移动，吸电子基团使芳环上氢的化学位移向低场移动。图 8-5 和图 8-6 分别显示了乙苯和硝基苯的氢核磁共振谱。

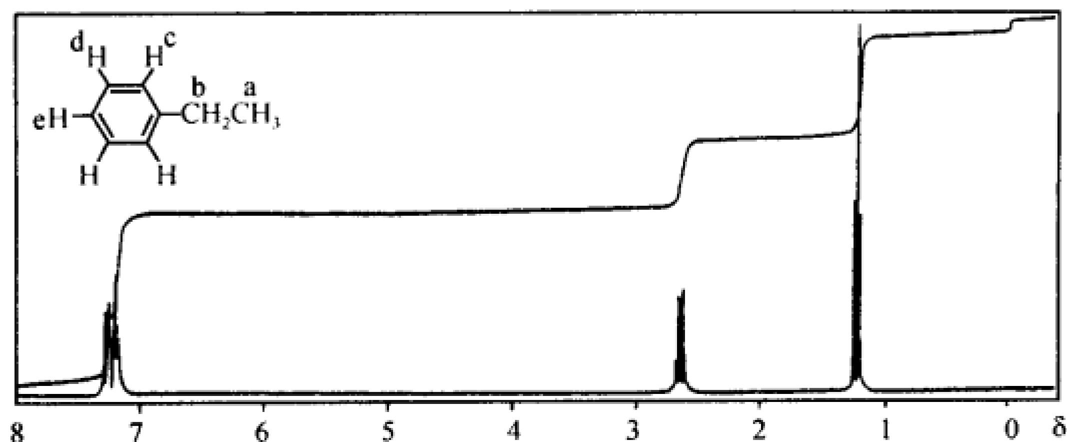



图 8-5　乙苯的 $^1$H-NMR 谱图

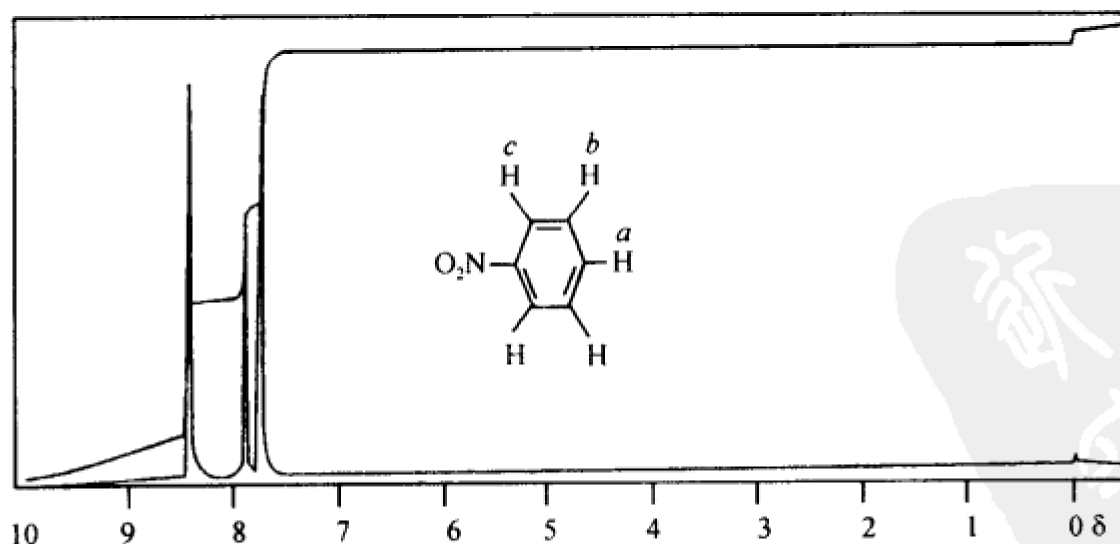



图 8-6　硝基苯的 $^1$H-NMR 谱图

在质谱图中，乙苯的分子离子峰 *m/z*106，失去一个甲基得碎片峰 *m/z* 91，该碎片峰再失去一个亚甲基得碎片峰 *m/z* 77，再失去一个乙炔得碎片峰 *m/z* 51。见图 8-7

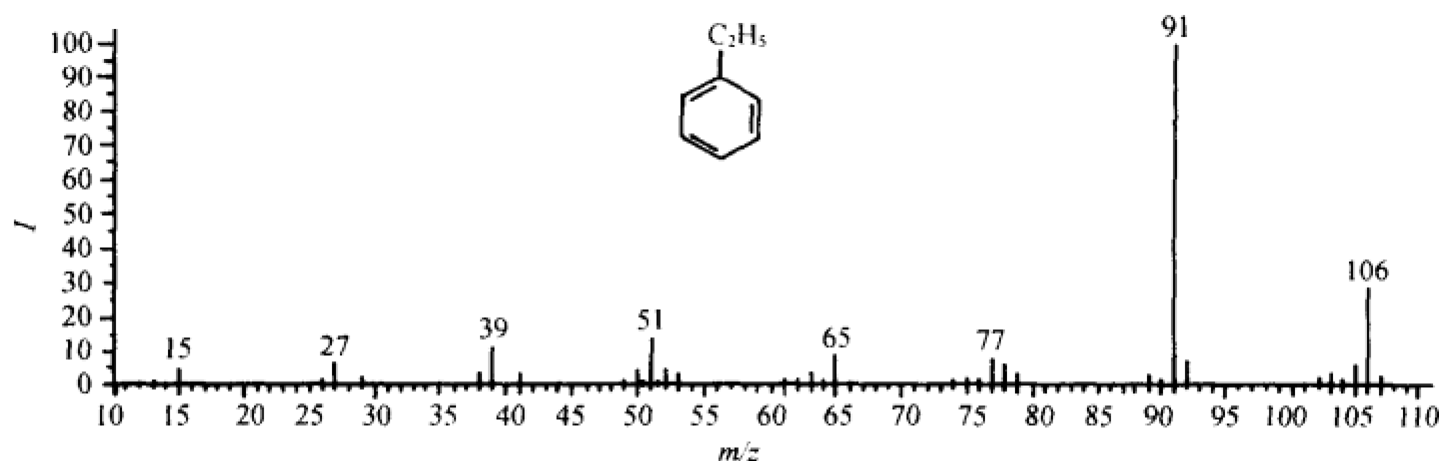
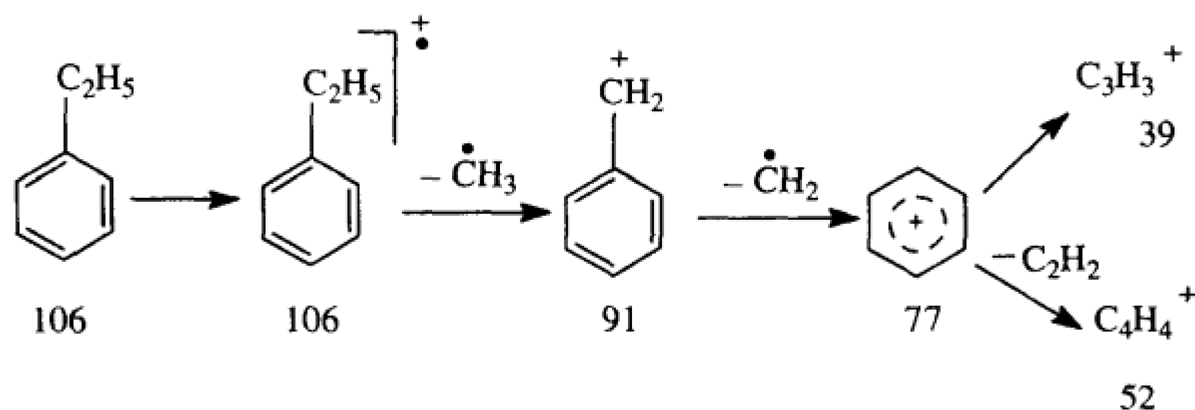



图 8-7 乙苯的质谱图

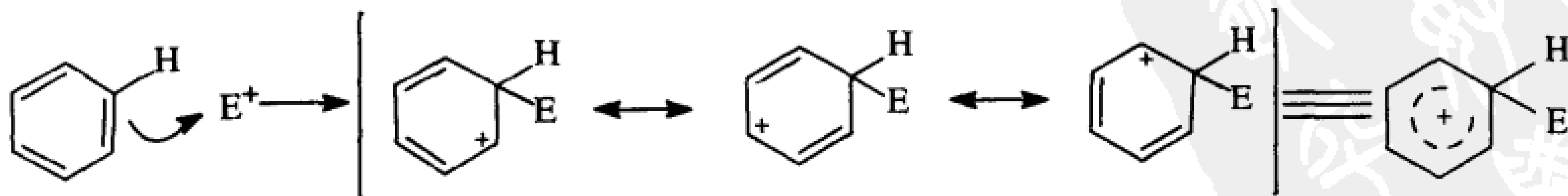



### （三）亲电取代反应的机理

苯富有$\pi$电子，易受亲电试剂进攻，但芳环上的双键不发生烯烃的加成反应。在适当的催化剂存在下，能与亲电试剂发生取代反应。




芳香亲电取代的第一步，类似于亲电试剂对烯烃的加成，亲电试剂首先从苯环上接受一对$\pi$电子，连接于环上，生成一个共振稳定化的碳正离子活性中间体。因为苯环向亲电试剂提供的这对电子是离域于整个苯环的，所以该步骤的反应比烯烃难得多。事实上，需要有强路易斯酸（如 $AlCl_3$ 或 $FeBr_3$ 等）作催化剂，借以产生活性足够大的亲电试剂，来进攻苯环，才能完成这个步骤。这一步所形成的碳正离子，具有五个碳原子和四个$\pi$电子形成的共轭体系，它的结构可用下面的共振式表示：




反应的第二步，与新进入苯环的亲电试剂 $E$ 相连的碳上的氢，以质子形式从碳正离子中间体离去，恢复苯环的六电子$\pi$体系，生成取代产物。在这一步中，反应介质中的负离子 $Nu^-$起着碱的作用，帮助质子的离去。




图 8-8 显示了苯亲电取代反应过程的能量变化。一般来说，第一步是反应较慢的速率控制阶段，即第一步的活化能 *Ea1* 大于第二步的活化能 *Ea2*，反应是不可逆的。在某些芳香亲电取代反应中，也会出现 *Ea1* 和 *Ea2* 数值近似，此时将成为可逆反应。

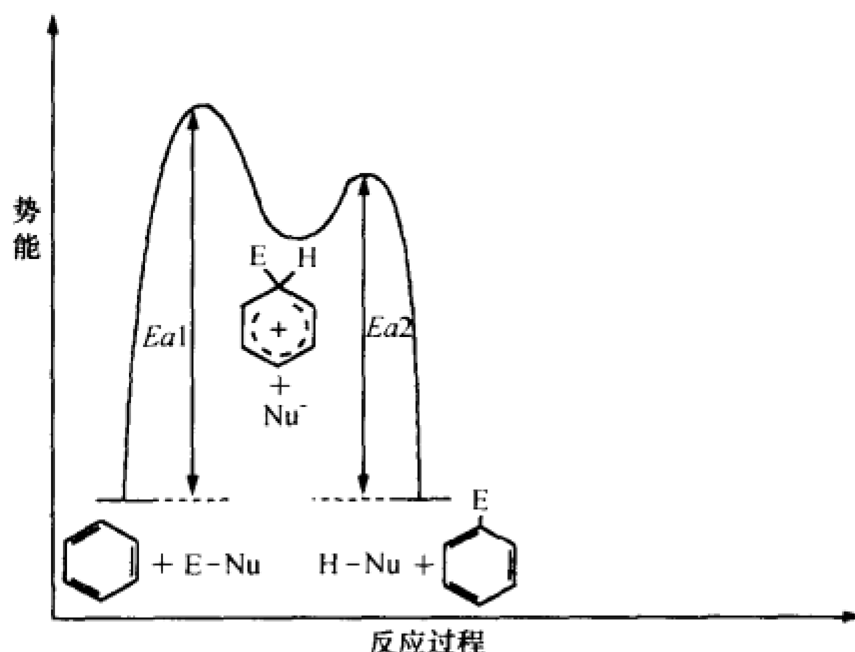



**图 8-8 苯的亲电性取代反应过程能量变化示意图**

## （四）苯的常见亲电取代反应

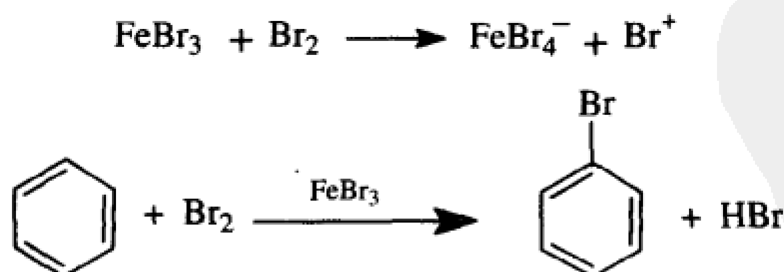
1. 卤代反应



$$ArH + X_2 \xrightarrow{FeX_3} ArX + HX\ (X=Cl,Br)$$

在三卤化铁催化下，苯与卤素反应生成卤代苯。卤素的活性次序是：氟>氯>溴>碘。氟代反应太剧烈，不易控制。碘代反应不仅太慢，且生成的碘化氢是还原剂，可使反应逆转。因此卤代反应不能用于氟代物和碘代物的制备。催化剂常用 $FeCl_3$、$FeBr_3$、$AlCl_3$、$CuCl_2$、$SbCl_5$ 等路易斯酸。也常用铁粉就地与卤素反应生成卤化铁来催化反应。卤素本身活性不足以进攻苯环，催化剂的作用是通过路易斯酸碱反应，使卤素转变为更强的亲电试剂溴正离子。例如：

$$FeBr_3 + Br_2 \longrightarrow FeBr_4^- + Br^+$$

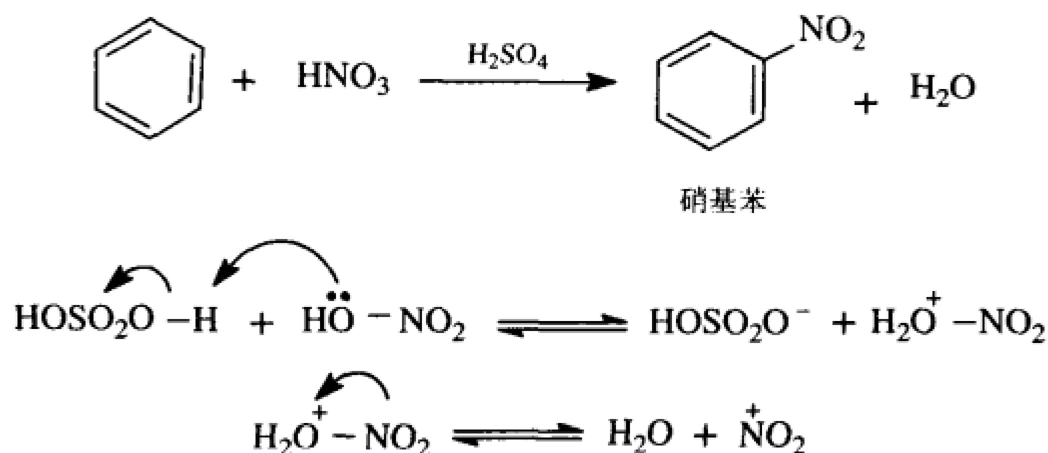



练习题 8.3　试写出苯与溴在三溴化铁催化下的反应机理，用弯箭头表示电子对的转移过程。并解释为何生成取代产物，而不是形成加成产物。

2．硝化反应



苯与浓硝酸和浓硫酸的混合物（常称为混酸）反应生成硝基苯。反应结果是在芳环上引入了一个硝基（$-NO_2$）。浓硝酸和浓硫酸通过路易斯酸碱反应，产生硝基正离子（$^+NO_2$）亲电试剂，然后与苯进行下一步反应。提高反应温度，硝基苯可进一步硝化，主要生成间二硝基苯。

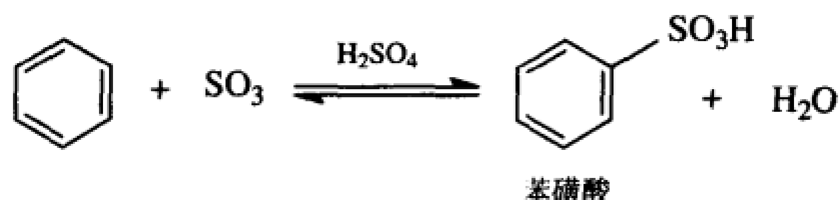


练习题 8.4　写出苯与$^+NO_2$反应生成硝基苯的过程。

3．磺化反应



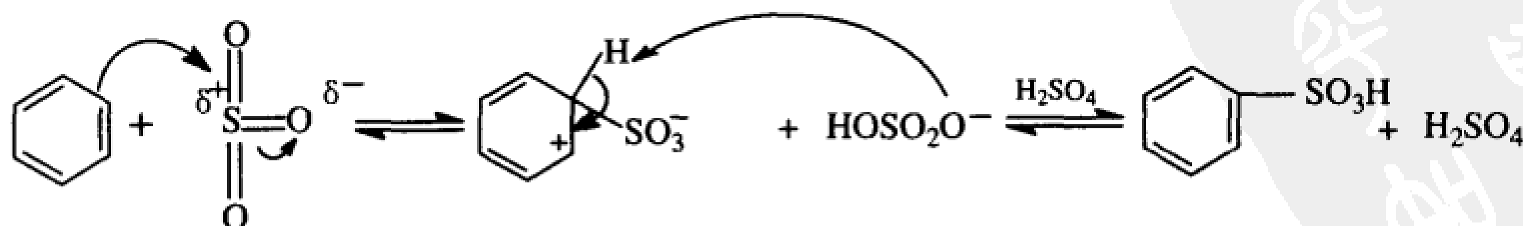
苯与浓硫酸或发烟硫酸反应，苯环上的氢被磺酸基取代生成苯磺酸。在磺化反应中，进攻试剂一般是 $SO_3$。发烟硫酸是 $SO_3$ 与硫酸的混合物。



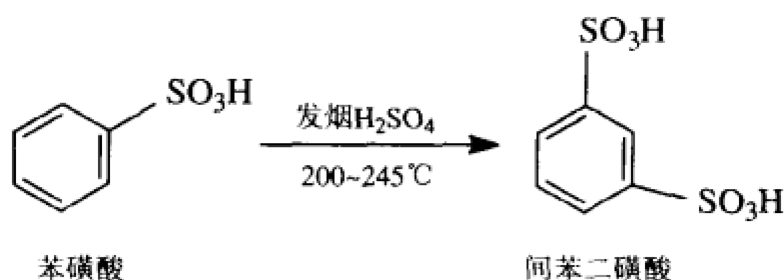
浓硫酸自身反应也会产生 $SO_3$。



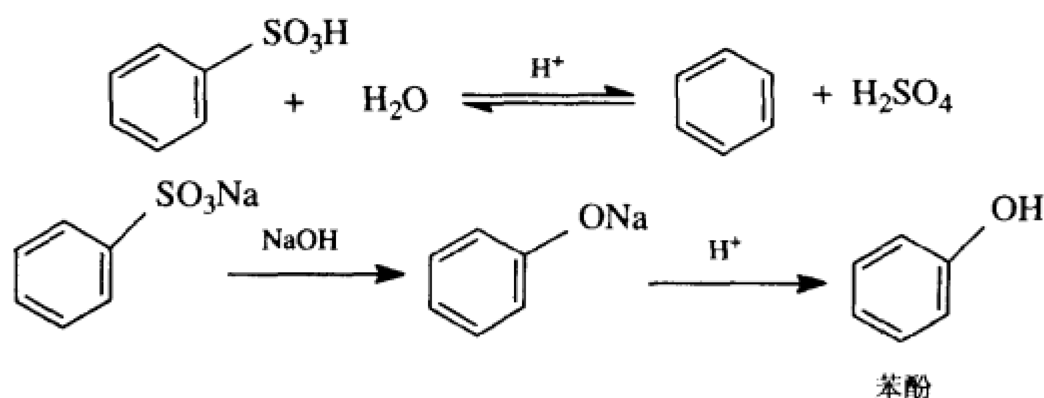
反应机理可用下面的反应式表示：



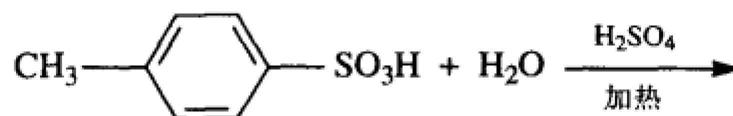
产物苯磺酸在较强烈的条件下，可进一步反应，主要得间位的产物。




磺化反应是可逆反应。苯磺酸与稀酸一起加热又返回苯和硫酸。磺酸的钠盐与碱共熔，可转化为酚的钠盐，酸化后得到酚。这是芳环上间接引入羟基的一种方法。




练习题 8.5 写出反应产物。




4. 傅瑞德尔-克拉夫茨反应

傅瑞德尔-克拉夫茨反应（Friedel-Crafts）反应简称傅-克反应，此反应有两类，傅-克烷基化反应和酰基化反应。反应结果前者向芳环引入一个烷基，后者向芳环引入一个酰基。

**查尔斯·傅瑞德尔（Charles Friedel, 1832-1899）** 傅瑞德尔出生于法国 Strasbourg，并在此完成他的大学学业。他 1854 年进入 Wurtz 的实验室，1869 年获得博士学位。1876 年成为矿物学教授。1884 年 Wurtz 去世之后，他继任为 Sorbonne 大学的有机化学教授。1878 年他成为巴黎研究院的主席。1892 年，主持了关于有机化学系统命名的国际会议。他的名字一直和他的学生及协作者 Crafts 联系在一起，他们共同发现了后来以他们的名字联合命名的化学反应。他在无机化学和有机硅化学领域也做出了很大贡献。

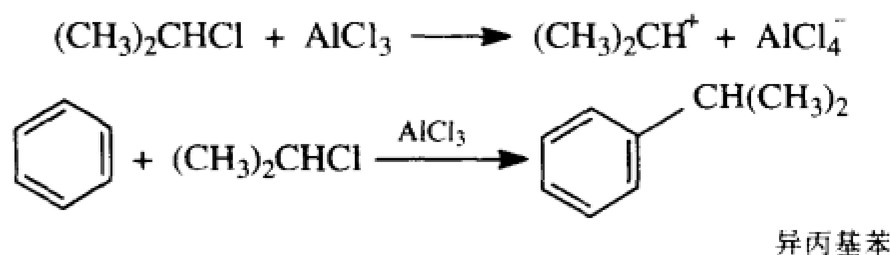
**詹姆斯·马森·克拉夫茨（James Mason Crafts, 1839-1917）** 克拉夫茨就读于美国的哈佛大学，毕业后他去了欧洲，在 Sorbonne 大学他结识了傅瑞德尔。1867 年，克拉夫茨成为 Cornell 大学的第一个化学教授。他和傅瑞德尔共同工作了十七年。1874 年，他们共同发现了后来用他们两人的名字联合命名的有机化学反应。在此期间，他还密切参与傅瑞德尔关于有机硅化合物研究的大部分工作。

（1）傅-克烷基化

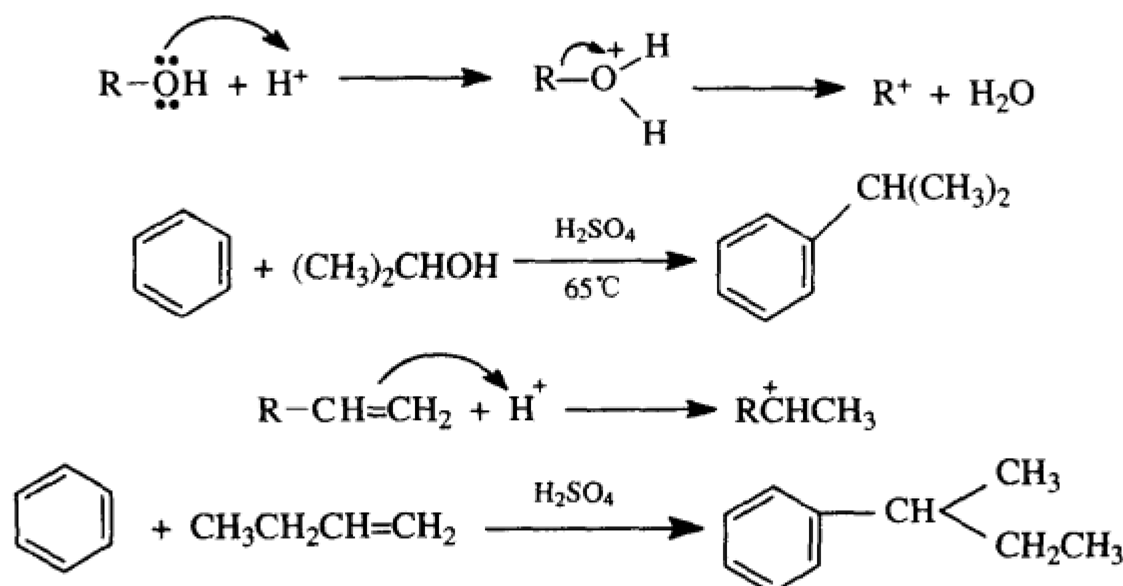



卤代烷在 $AlCl_3$、$FeCl_3$、$SnCl_4$、$BF_3$、$ZnCl_2$ 等路易斯酸催化下，与苯反应，结果在芳环上

引入烷基，生成烷基苯。催化剂的作用，是使卤代烷转变成烷基碳正离子亲电试剂。溴代烷和氯代烷是常用于该反应的卤代烷。



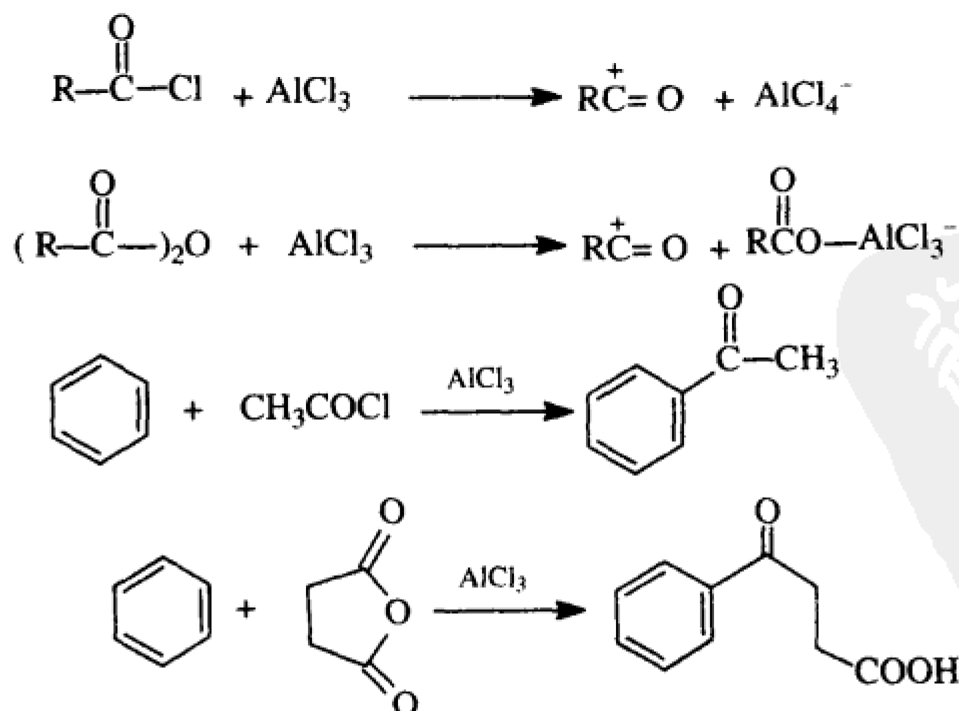
除了用卤代烷外，还可用烯或醇在酸催化下发生烷基化反应。醇和烯在酸催化下均能形成烷基碳正离子亲电试剂。



（2）傅-克酰基化反应



酰卤或酸酐在路易斯酸催化下与苯反应生成酰基苯（芳酮）。反应结果是向芳环引入了一个酰基。在此反应中，酰卤或酸酐与催化剂作用，生成进攻芳环的酰基正离子亲电试剂。



（3）傅-克反应的局限性 傅-克反应是有机合成上有用的一个重要反应，但它也存在着一定

的局限性，因此在应用时需要掌握该反应的特点。对于环上有-$NO_2$、-$SO_3H$、-CN 和与环直接相连的羰基（包括醛、酮、羧酸和酯）的芳环底物，由于这些取代基的吸电子性，使芳环活性降低，傅-克烷基化和酰化反应均不能发生。

在傅-克烷基化反应中还存在另一个严重的局限性，即由卤代烷产生的烷基碳正离子会发生重排，导致产物中引入芳环的烷基，不是原先卤代烷中的烷基。例如，苯与 1-氯丙烷在三氯化铝存在下反应，只得到少量期望的正丙基苯，较多的产物是异丙基苯。

$$C_6H_6 + CH_3CH_2CH_2Cl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5CH(CH_3)_2 + C_6H_5CH_2CH_2CH_3$$

主产物　　少量产物

这是由于反应中生成的伯碳正离子很容易重排成较稳定的仲碳正离子造成的。

$$CH_3-\overset{H}{\overset{|}{CH}}-\overset{1°}{CH_2^+} \longrightarrow CH_3-\overset{H}{\overset{|}{CH}}-\overset{+}{C}H_2$$

较稳定

在傅-克反应中，酰基正离子不发生重排。产物中的酰基可被锌汞齐和盐酸还原，称为克来门森（Cemmensen）还原，得到烷基苯。这个方法可克服伯烷基碳正离子在傅-克烷基化反应中的重排。例如，正丙基苯可通过苯与丙酰氯反应，然后再经克来门森还原而制得。

$$C_6H_6 + CH_3CH_2COCl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5COCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{盐酸}]{Zn-Hg} C_6H_5CH_2CH_2CH_3$$

练习题 8.6　写出下列反应的产物和反应机理

（1）$C_6H_6 + (CH_3)_2CHCH_2Cl \xrightarrow{AlCl_3}$

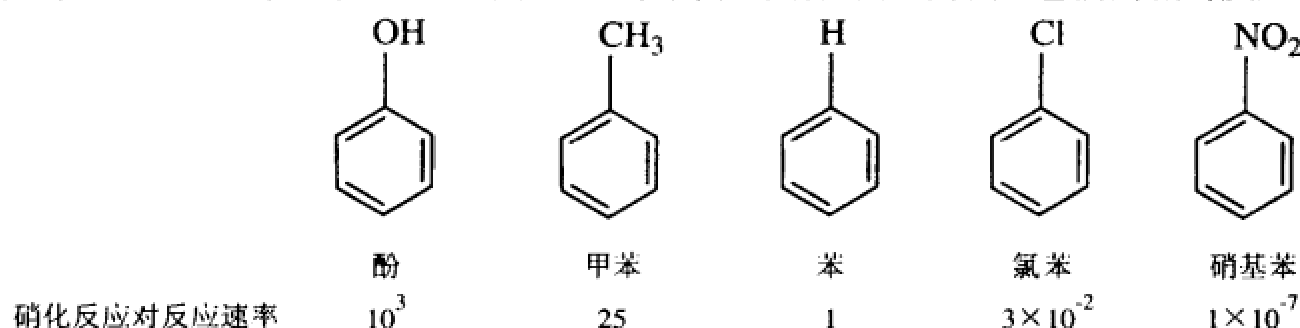
（2）$C_6H_6$ + 丁二酸酐 $\xrightarrow{AlCl_3}$

（3）$C_6H_5CH_2CH_2CH_2COCl \xrightarrow{AlCl_3}$

### （五）取代苯的亲电取代反应的活性和定位规律

苯环上已有取代基的底物，在进行亲电取代时，环上已存在的取代基会对底物活性（即反应速率）及第二个取代基进入苯环的位置产生影响。

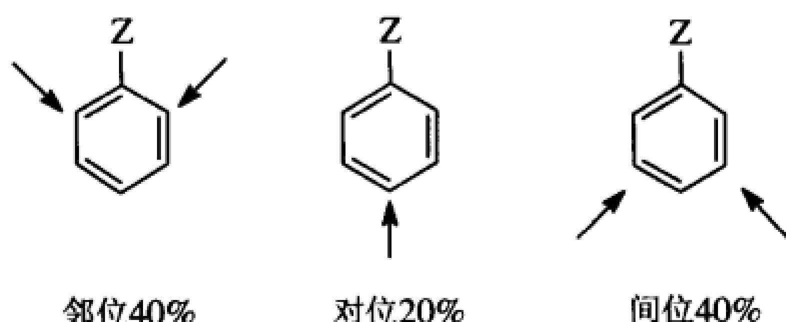
1. 取代基对反应速率的影响　以苯及一些取代苯的硝化反应为例，它们的相对反应速率如下：



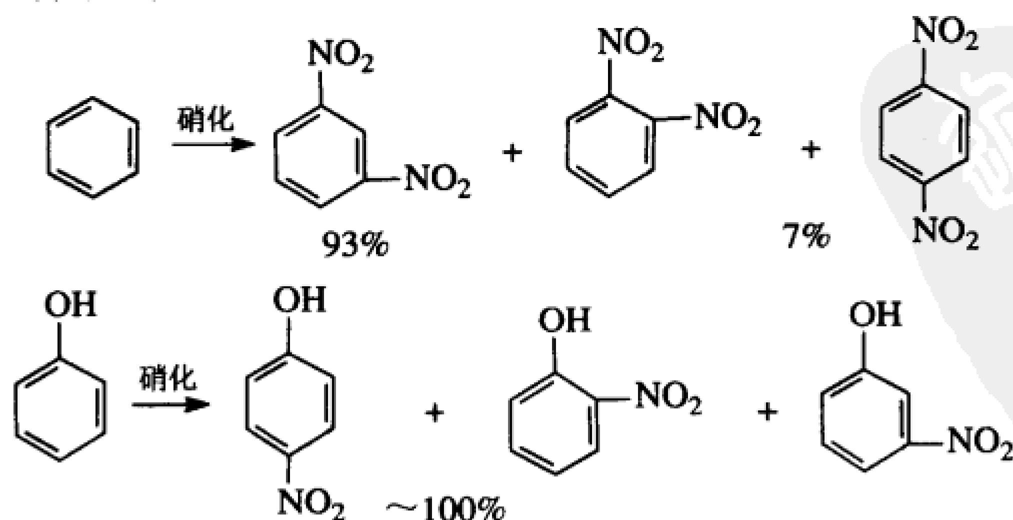

酚和硝基苯的硝化反应相对速率差别有 $10^{10}$ 之大，这相当于光速和步行速度的差别。从上列数据可见，酚和甲苯的硝化反应比苯快，换言之，环上的羟基和甲基具有使芳环亲电取代反应活性提高的作用；氯苯和硝基苯的硝化反应比苯慢，即环上的氯和硝基具有使芳环亲电取代反应活性降低的作用。以苯为比较标准，能使芳环亲电取代反应活性提高的取代基，被称为活化（致活）基团；而使芳香亲电取代反应活性降低的取代基，称为钝化（致钝）基团。因此，羟基和甲基是活化基团，卤素和硝基是钝化基团。在活化和钝化基团中，致活和致钝基团的作用强弱是有差别的，详见表 8-2，这些差别对二取代苯再进一步的亲电取代反应的定位作用是很重要的。

2. 一取代苯的亲电取代反应的定位规律　苯环上的取代基不仅会影响芳环亲电取代反应的活性，同时对亲电取代反应中第二个取代基进入芳环的位子，具有指导作用。

当苯的一元取代物进行亲电取代反应时，新取代基可进入原来取代基的邻位、对位和间位，生成三种二元取代物。若新取代基进入五个位置（两个邻位，两个间位、一个对位）的几率相同，在二元取代物中邻位、对位和间位异构体占 40%、20%和 40%：




但实际情况并非如此，如硝基苯的硝化，得到 93%以上的间位产物，而苯酚的硝化则得到几乎 100%的邻、对位产物。




可见在苯环的亲电取代反应中，第二个取代基进入的位置，取决于原来的取代基，故称原

有的取代基为定位基。

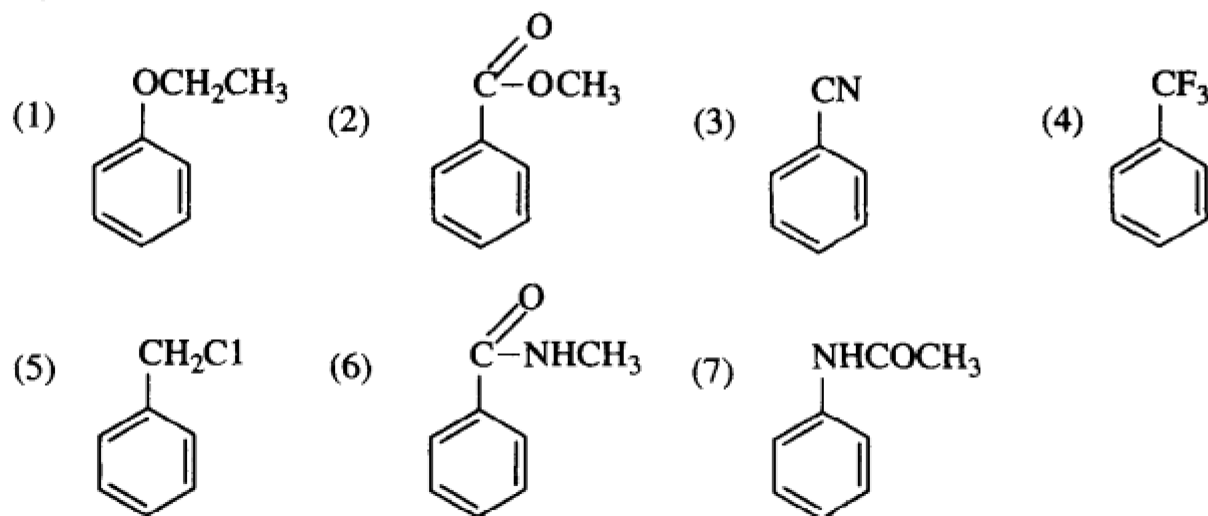
定位基使亲电试剂主要进攻其邻、对位，并使其邻、对位产物超过 60%者称之为邻对位定位基。定位基使亲电试剂主要进攻其间位并使间位产物的产率超过 40%者称之为间位定位基。除卤素外，绝大多数邻对位定位基都可使苯环致活。邻对位定位基的结构特点是与苯环直接相连的原子大都是饱和的，有的该原子上还带有未共用电子对。而间位定位基都可使苯环致钝，其与苯环直接相连的是带正电荷的原子（如-$N^+R_3$）或是极性不饱和基团（如—$NO_2$和—C≡N 等）。

表 8-2 列出了一些常见的邻对位定位基和间位定位基，以及它们对苯反应活性的影响。

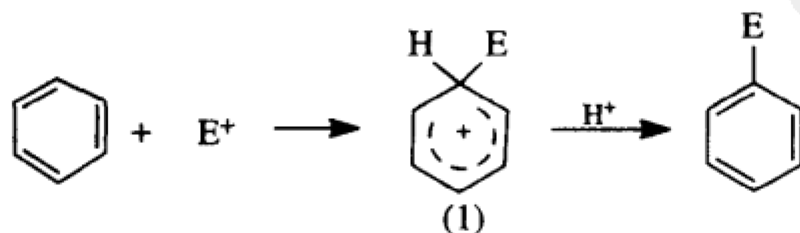
**表 8-2 常见的邻对位定位基和间位定位基及其对苯的活性的影响**

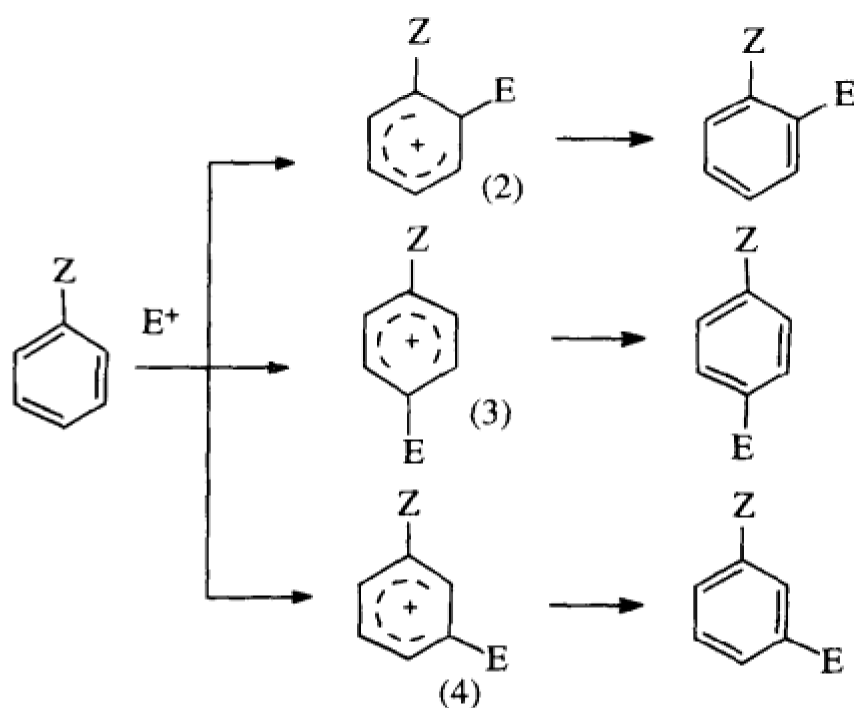
| 邻对位定位基 | 对活性的影响 | 间位定位基 | 对活性的影响 |
|---|---|---|---|
| —$NH_2$（R），—OH | 强活化 | —$NO_2$，—$CF_3$，—$^+NR_3$ | 很强的钝化 |
| —OR，—NHCOR | 中等活化 | —CHO（R），—COOH（R） | 强钝化 |
| —R，—Ar，—$CH=CR_2$ | 弱活化 | —COCl，—$CONH_2$ | 强钝化 |
| —X，—$CH_2Cl$ | 弱钝化 | —$SO_3H$，—C≡N | 强钝化 |

练习题 8.7 写出下列化合物溴化的主要产物。



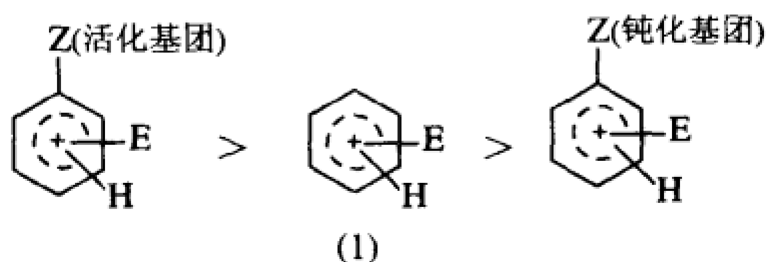

3. 一取代苯的亲电取代反应的定位规律和活性的解释　一取代苯再进行亲电取代反应时，与苯一样，反应分两步进行，第一步生成碳正离子反应中间体，这是决定取代反应速率的步骤，但一取代苯接受亲电试剂进攻后，可生成邻、对、间三种反应中间体（2）、（3）、（4），然后再产生三种相应的取代产物。





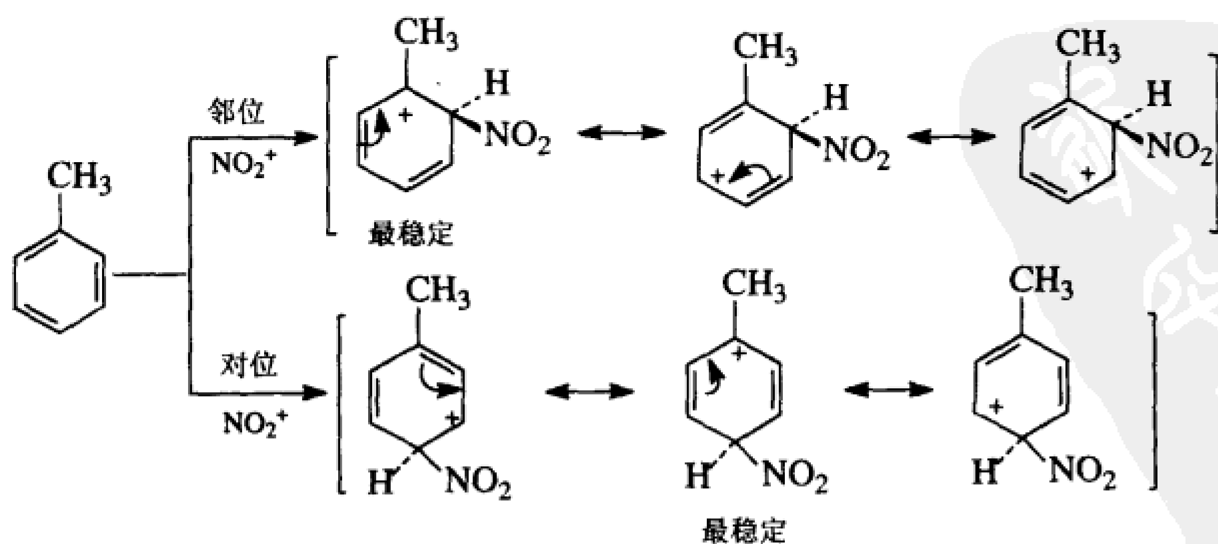
碳正离子中间体

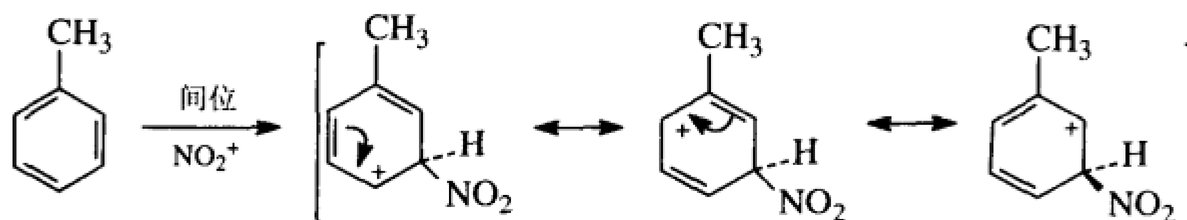
一取代苯接受亲电试剂进攻所生成的三种碳正离子的稳定性是不同的，若原有基团 Z 是邻对位定位基，则碳正离子中间体（2）和（3）比（4）稳定；若是间位定位基，则碳正离子（4）的稳定性比（2）和（3）大。若碳正离子（2）或（3）或（4）的稳定性比苯在同一反应中的碳正离子（1）大，则 Z 为活化基团，反之，Z 为钝化基团。如稳定性：




下面举几种典型的取代基，对亲电取代反应的活性和定位规律给以具体解释：

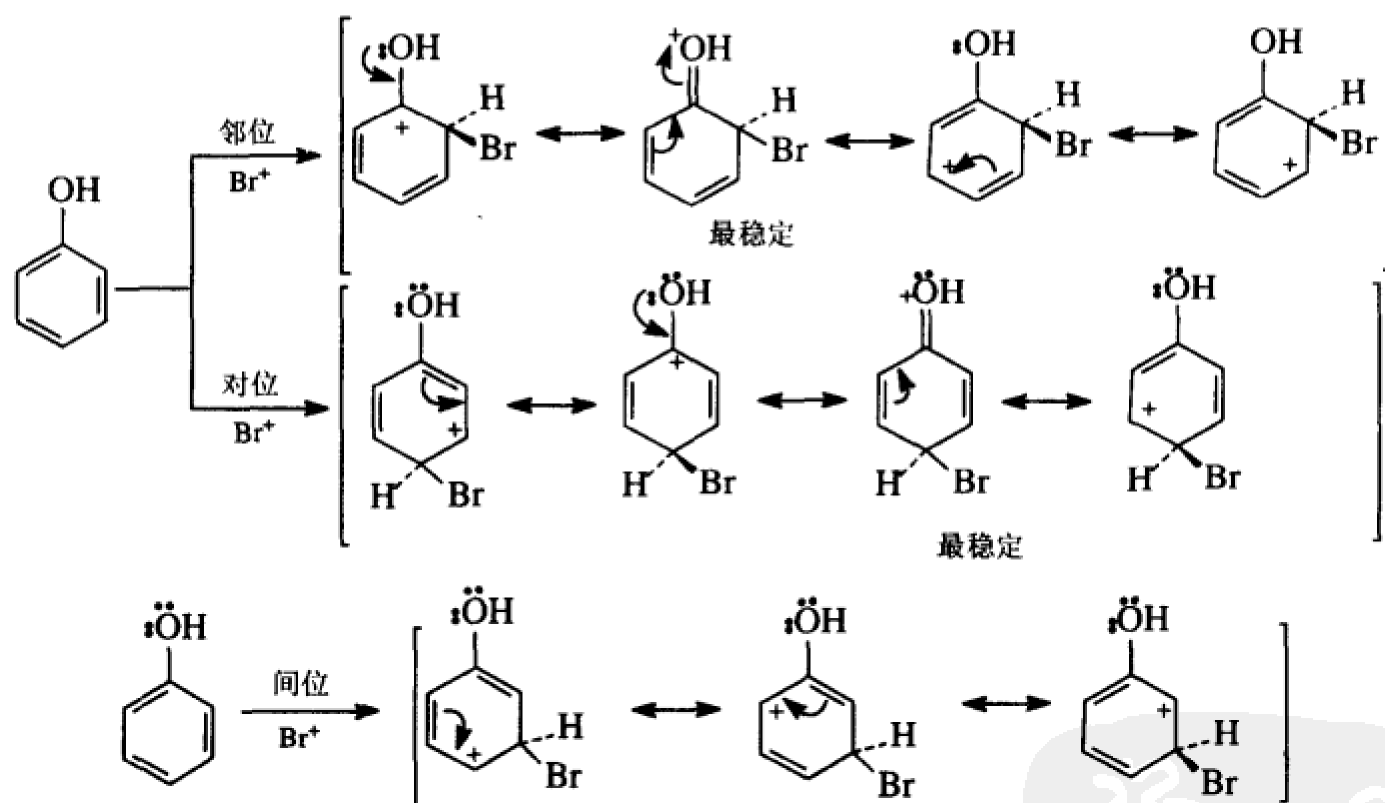
（1）甲基：以甲苯的硝化反应为例，硝基进攻邻、对及间位所产生的碳正离子活性中间体如下：






由于甲基是给电子基，使三种碳正离子比苯的亲电取代生成的碳正离子（1）稳定性大，所以甲苯的硝化速率比苯快，甲基是致活基团。此外，在硝基进攻邻位或对位时所产生的碳正离子中间体的三个极限式中，有一个极限式是叔碳正离子，它对共振杂化体有主要的贡献。而硝基进攻间位所产生的碳正离子中间体的三种极限结构式均是仲碳正离子。因此硝基进攻邻、对位所得的碳正离子中间体比进攻间位所得的碳正离子中间体稳定，故甲基是邻对位定位基。

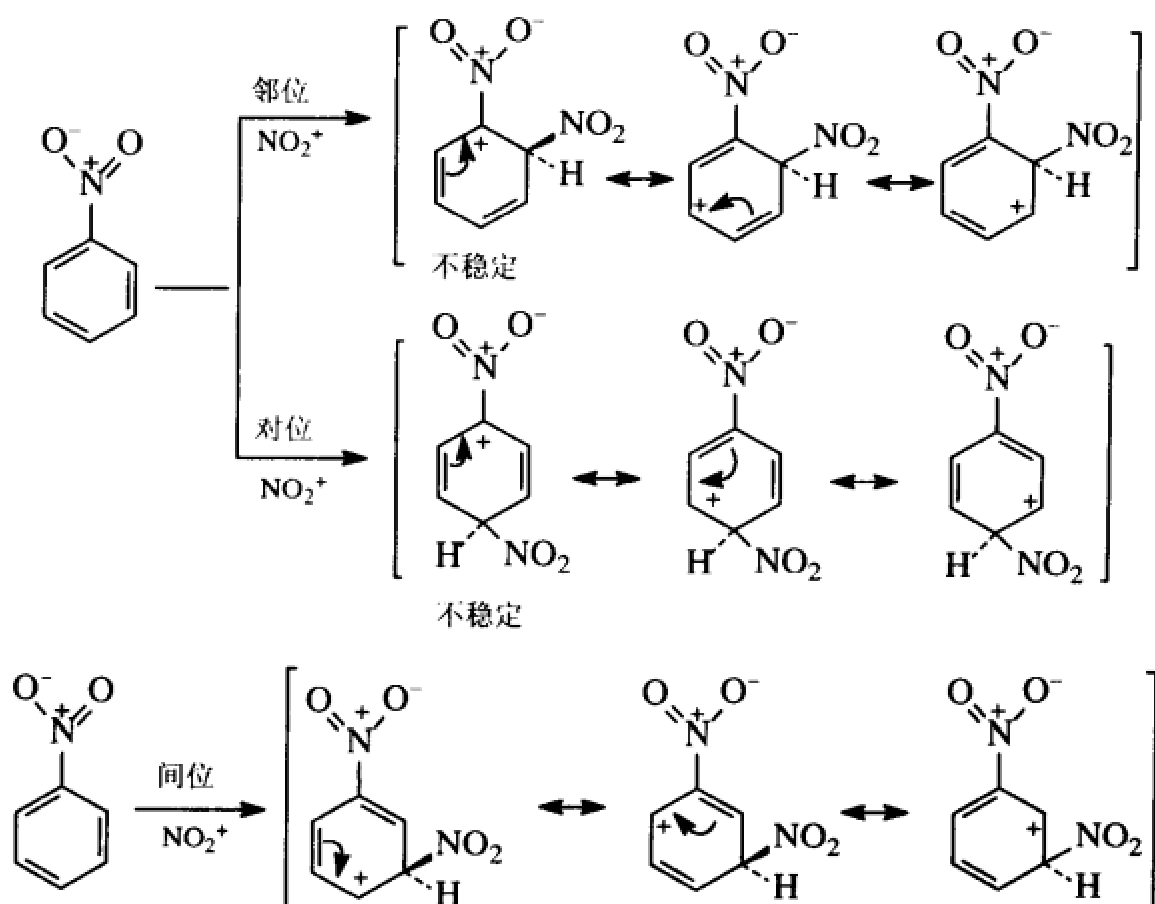
（2）羟基：羟基对 $Br^+$ 进攻邻、对位产生的碳正离子中间体有较大的稳定化作用，这是因为羟基氧原子上的未共用电子对可离域到直接与其相连的碳正离子上。产生一个碳和氧的外层电子都能满足八隅体电子结构的极限式，较稳定，对共振杂化体贡献最大。而 $Br^+$ 进攻羟基的间位时，羟基不能起上述作用，在活性中间体的极限式中都有外层电子不是八个电子的碳原子。此外，$Br^+$ 进攻邻、对位的活性中间体有四个极限式，而进攻间位只有三个极限式。基于这些因素，$Br^+$ 进攻羟基邻、对位所形成的碳正离子中间体比进攻间位的稳定，所以羟基是邻对位定位基。



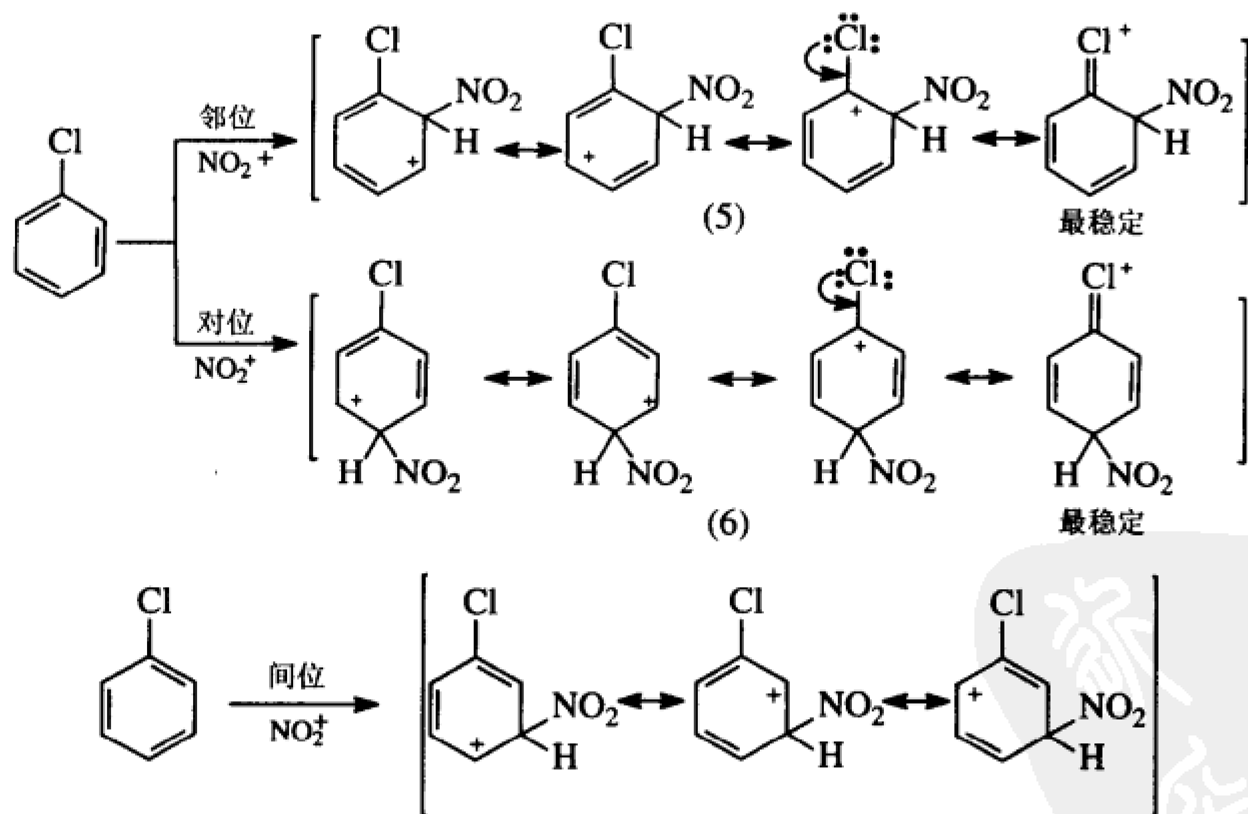

其它具有未共用电子对的基团（除卤素）如，—OR 和—$NH_2$（R）等和羟基有类似的作用。

（3）硝基：亲电试剂进攻其邻位或对位取代所产生的碳正离子中间体，有一个很不稳定的极限结构式，其正电荷分布在直接与吸电子基相连的环碳原子上，这在能量上是不利的。而当间位取代时，碳正离子中间体的极限结构式中，没有这种不稳定极限结构式。因此进攻间位所产生的碳正离子中间体，比邻或对位取代所产生的碳正离子中间体稳定，间位取代较为有利。但这三种碳正离子受硝基的吸电子影响，都比苯受 $E^+$ 进攻产生的中间体（1）不稳定。因而硝基使亲电取代反应速率比苯慢，是致钝基团。醛（酮）基、氰基和羧基等极性不饱和基团的定

位和致钝作用与硝基类似。




（4）卤素：

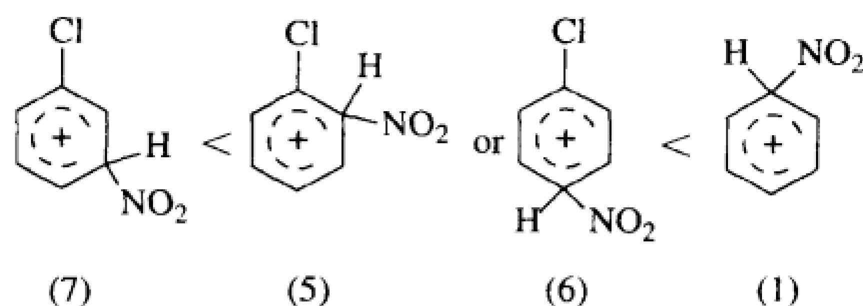



硝基正离子进攻氯的邻、对和间位，分别形成碳正离子（5）、（6）和（7），在（5）和（6）中有氯𬭩离子结构的极限式，氯𬭩离子中的每个原子最外层均满足八隅体的电子结构，比较稳定。而（7）中没有这样的极限式。另外，（5）和（6）都有四个极限式，而（7）只有三个极限式，参与共振的极限式愈多，共振杂化体应愈稳定。基于这两个原因，活性中间体（5）和（6）

比（7）稳定，易生成，所以氯是邻对位定位基。

从上述碳正离子中间体（5）和（6）的共振式还可看到：氯的未共用电子对可离域到苯环上，有分散（5）和（6）的正电荷作用，但这种作用较弱，不足以抵消氯的强吸电子诱导效应，使碳正离子（5）和（6）都不如（1）稳定，导致氯对苯的亲电取代反应起钝化作用。

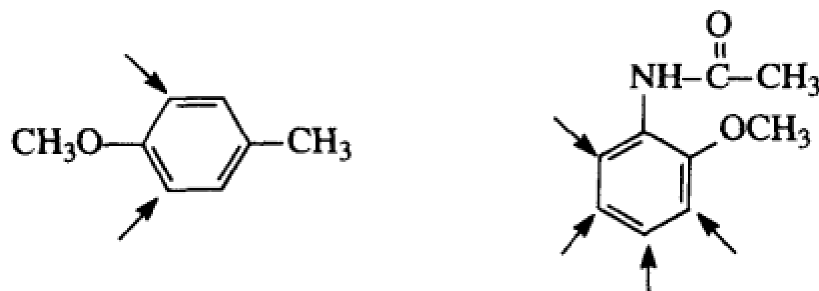
相对稳定性：




> 练习题 8.8　写出溴苯硝化的活性中间体的共振极限式，比较这些极限式的稳定性并说明理由。

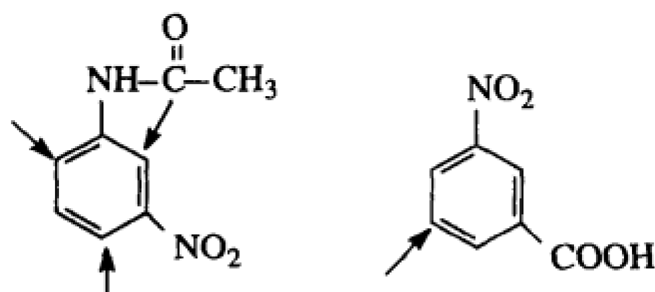
4. 二取代苯亲电取代反应的定位规律　当苯环上已有了两个取代基，如再发生亲电取代反应，第三个取代基进入的位置，有如下三种情况：

（1）原有的两个取代基都是邻、对位定位基：再进行亲电取代，第三个取代基进入的位置，主要由定位能力强的邻对位定位基决定，因为它可以更多地降低反应中间体和过渡态的能量，使这些位置更容易发生反应。例如，对-甲基苯甲醚，由于甲氧基的定位能力比甲基强，因此甲氧基的邻位更容易发生亲电取代。

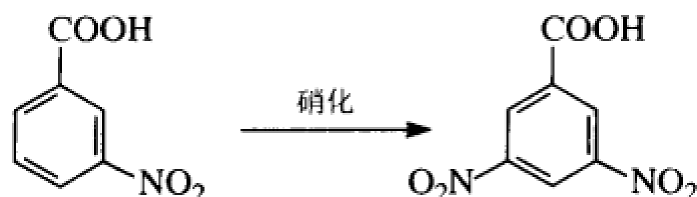



当苯环上两个定位基的定位能力接近时，如邻-乙酰氨基苯甲醚再进行亲电取代的四种产物都有，很难预言它们的比例。

（2）原来的两个取代基一个是邻对位定位基而另一是间位定位基：新取代基进入的位置，主要由邻对位定位基决定，因为它能活化苯环，其定位影响大于钝化苯环的间位定位基。例如间硝基乙酰苯胺进行亲电取代时，取代基主要进入乙酰氨基的邻、对位。但两个取代基中间的位置一般不易进入新的取代基。



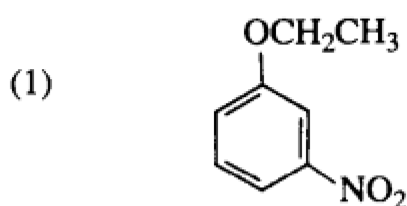
（3）原有两个取代基都是间位定位基，而且它们分别处在 1,3 位，例如 3-硝基苯甲酸亲电取代时，新引入的取代基主要进入 5-位，这是最合适的位置。



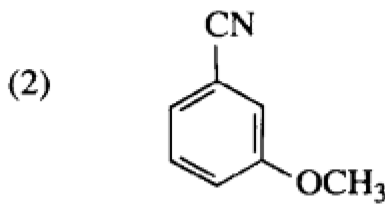

如原有两个间位定位基处于对位或邻位，则第三个取代基的定位就很复杂，因为原有两个基团都钝化苯环，使亲电取代已经很难发生，再加上它们彼此的定位矛盾，使产物的收率很低，因此很难判断以哪个基团定位为主。

练习题 8.9　写出下列化合物溴化的主要产物。

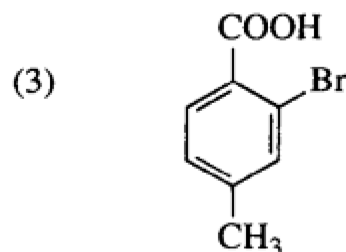
(1)



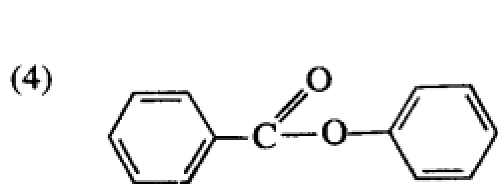

(2)



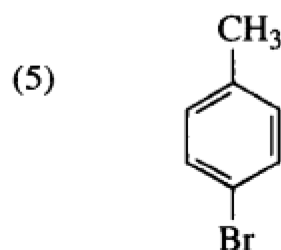

(3)



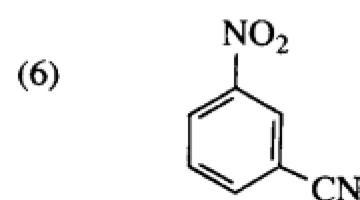

(4)



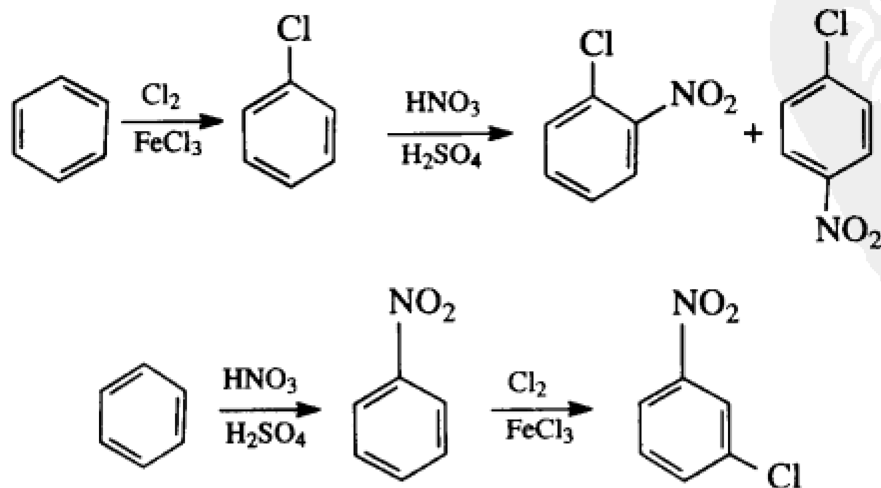

(5)



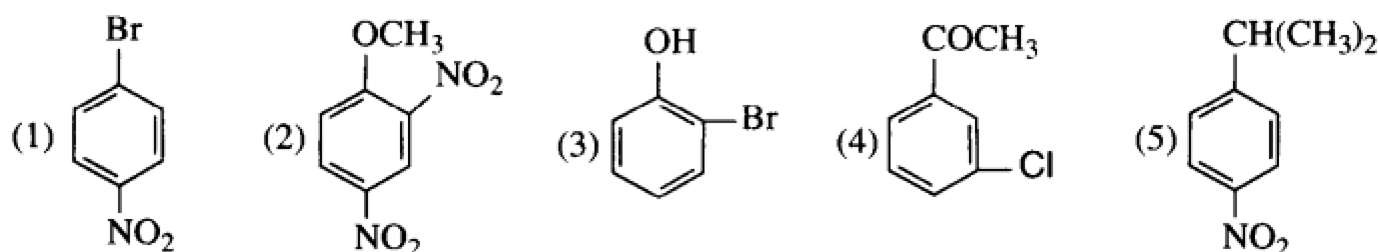

(6)




5. 定位规律的应用　在合成具有两个或多个取代基的苯衍生物时，需要应用定位规律，合理设计合成方案。例如在考虑合成间-氯硝基苯时，应考虑到硝基是间位定位基，氯是邻对位定位基，因此正确考虑取代基引入苯环的顺序是重要的。如果氯化先于硝化，则硝化时主要得邻硝基氯苯和对硝基氯苯，而得不到所希望的间氯硝基苯。如果先硝化，后氯化，则可得到希望的间位产物。

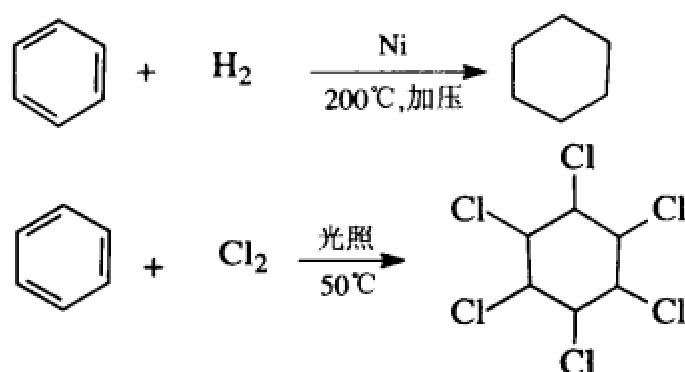


练习题 8.10　如何从苯或苯酚合成下列化合物?

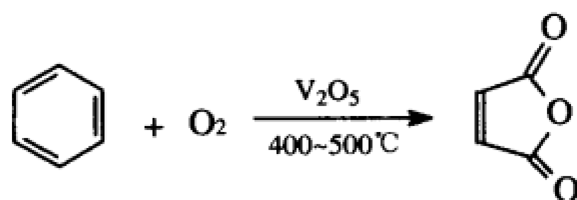



**（六）苯的其他反应**

1. 加成反应　与烯相比，苯不易发生加成反应，但在特殊条件下也能发生加成反应。例如在加热加压及催化剂作用下，可与氢发生加成生成环己烷；在紫外线照射和一定温度下，能与三分子氯加成生成六氯代环己烷。

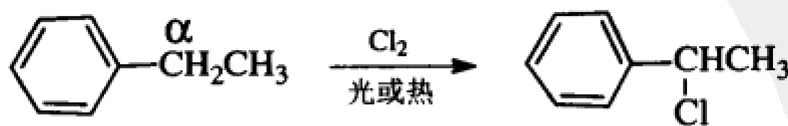


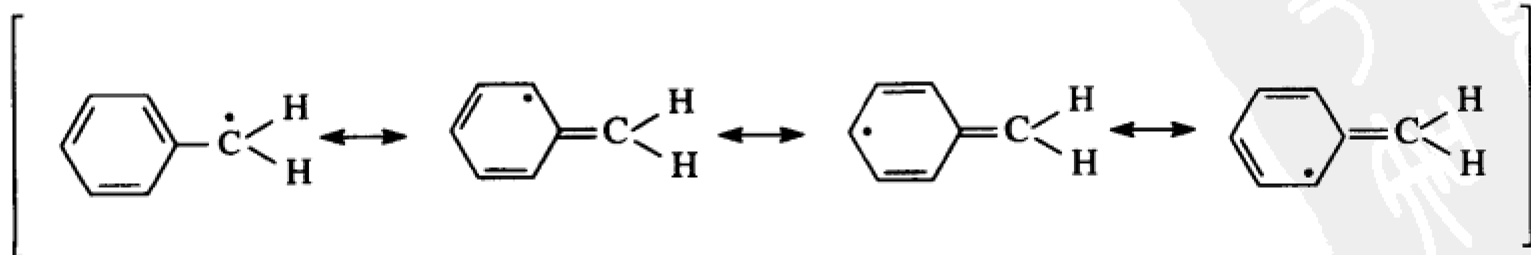

2. 氧化反应　苯在高温和催化作用下，可被氧化开环，生成顺丁烯二酸酐。



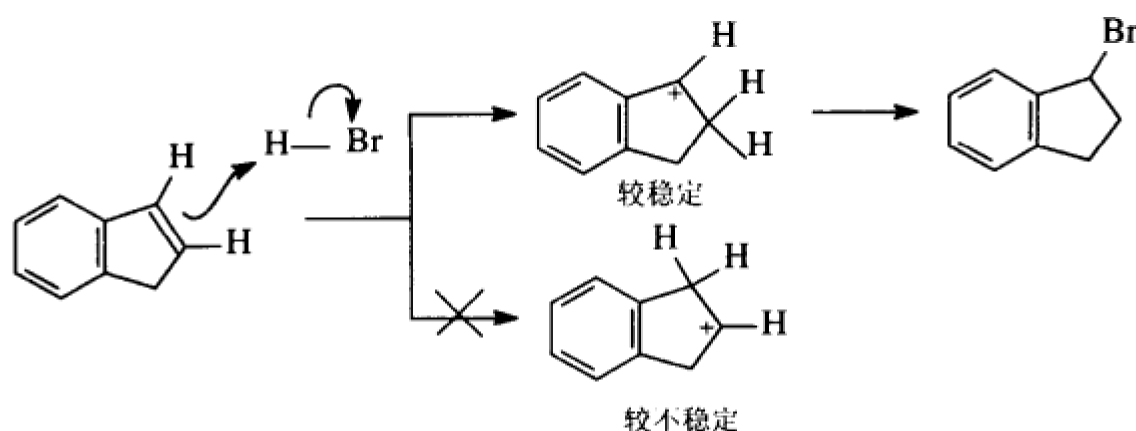

**（七）烷基苯侧链反应**

连接于芳环的碳链，常称为侧链或边链。边链中与苯环隔开二个或更多$\sigma$键的碳原子上的氢，具有相应的开链烷烃中氢的性质。然而直接键合于苯环的碳原子（苄基位碳原子）上的氢，受苯环的影响而被活化。如烷基苯的光照或加热条件下与卤素反应，优先生成苄位碳上氢（α-H）被卤代的产物。这是由于苄基自由基可通过共振作用而趋向稳定。

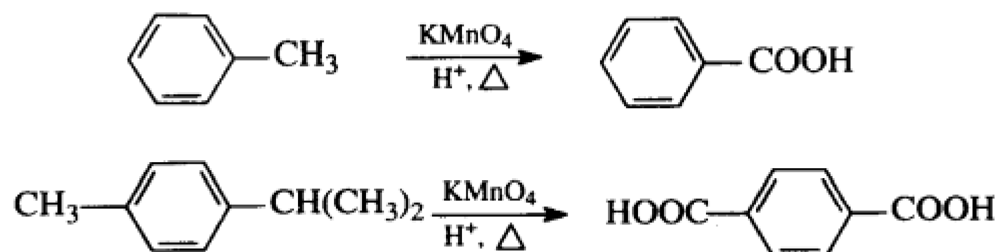


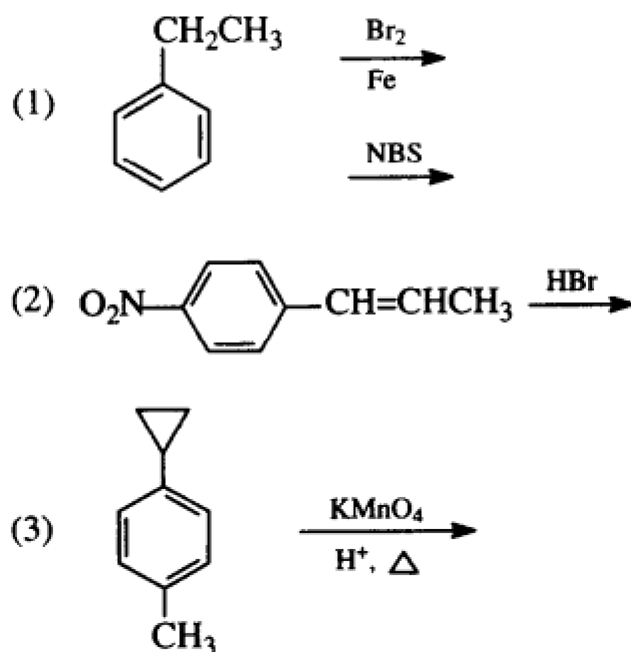
茚与 HBr 加成会得到苄基位碳溴代的茚。




在氧化剂如酸性高锰酸钾作用下，侧链能顺利地被氧化。一般说来不论碳链长短，最终都只能保留一个碳，并转变为羧基。但叔烷基无α-H，难以氧化。

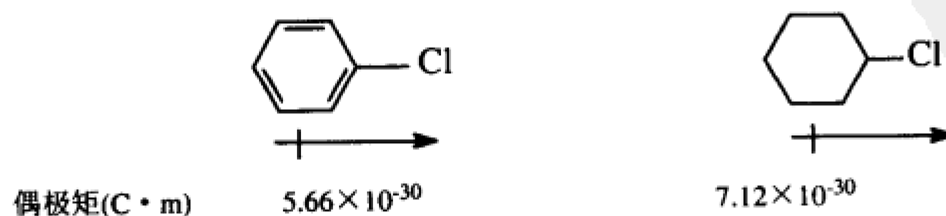



练习题 8.11　完成下列反应式。




**（八）卤代芳烃**

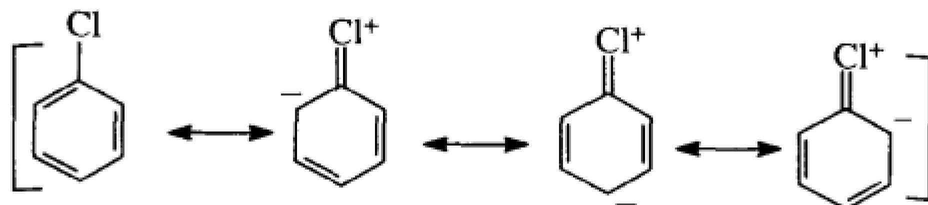
卤素与芳环直接相连的化合物称为卤苯型化合物，简称卤代芳烃。它们的结构和性质与卤代烷不同，但与卤乙烯化合物有相似之处。如氯苯比氯代环己烷的偶极矩小，但偶极方向仍指向氯。



又如氯苯的 C—Cl 的键长比氯乙烷的 C—Cl 短，而键能前者大。

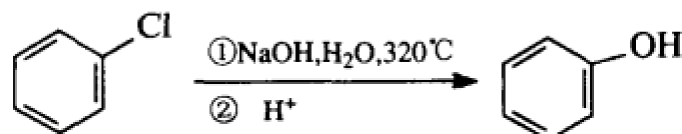
| | (氯苯) —Cl | $CH_3CH_2$— Cl |
|---|---|---|
| C—Cl 键长（pm） | 169 | 177 |
| C—Cl 键能（kJ/mol） | 916.30 | 799.14 |

这些化合物的物理性质上的差别的原因如下：一是氯苯氯原子上的未共用电子对所占的 $p$ 轨道可与苯环的 $\pi$ 轨道有一定程度的重叠，分子中存在 $p—\pi$ 共轭体系，即有离域键，其电子离域的情况可用共振式表示：




由于共振作用减少了氯原子上的部分负电荷和使碳氯键有部分双键的特征。另外氯原子所连碳原子的杂化状态和碳氯键的成键轨道不同。在氯苯中碳原子是 $sp^2$ 杂化，用 $sp^2$ 杂化轨道与氯原子成键，而在氯乙烷中是 $sp^3$ 杂化，用 $sp^3$ 杂化轨道与氯原子成键。$sp^2$ 杂化碳原子的电负性比 $sp^3$ 大，这样氯苯中碳和氯的电负性比氯乙烷中的差别小。此外，成键轨道的 $s$ 成分增加，轨道就缩小。这些因素都能使氯苯中的 C—Cl 极性较小，键长较短和键能增大。

卤苯中卤素亦与卤乙烯类似，很不活泼，不易发生亲核取代反应，在室温下与硝酸银不发生反应。在强烈条件下能被羟基取代。




若苯环上有强的吸电子基团时，反应在较缓和的条件下进行。（详见第十三章）

卤代芳烃在氨基钠的作用下，卤素可被氨基取代，氨基钠（$NaNH_2$）是很强的碱，使卤代芳烃消除一分子的卤化氢，生成苯炔活性中间体（图 8-9），随即与反应体系中的试剂发生加成而生成最终产物。反应机理与卤代烷的氨解不同，是经消除和加成两步完成的，如氯苯和氨基钠在液氨中生成苯胺，是这类反应的一个典型例子。

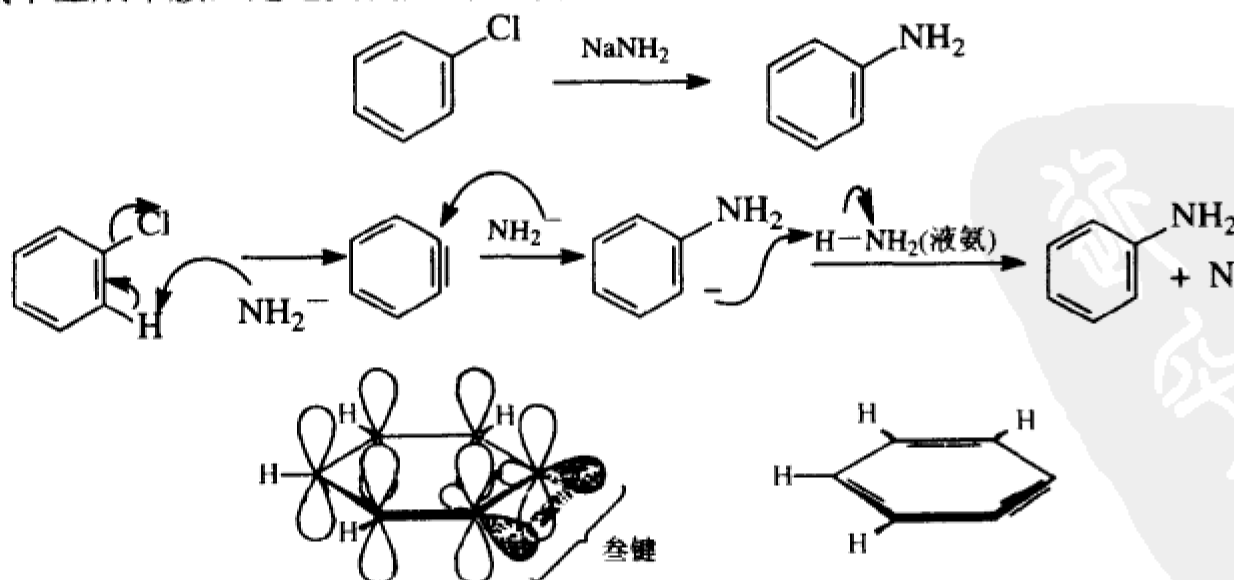
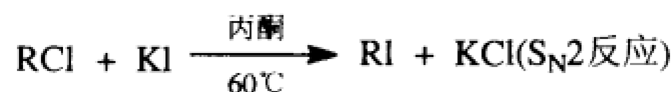
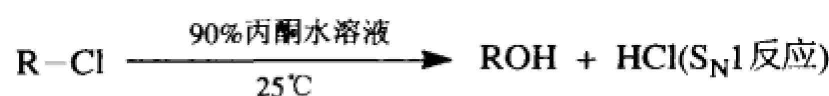



图 8-9 苯炔的结构

卤素与芳烃侧链α-碳相连的化合物称卤苄型化合物，如氯苄。这类化合物的卤素是十分活泼的，其反应活性可从它们的 $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应中与卤代烷的相对速率比较中得知：




| 化合物 | $(CH_3)_2CHCH_2Cl$ | 氯苄 |
|---|---|---|
| 相对速率 | 1.00 | ~$10^5$ |




| 化合物 | $(CH_3)_3CCl$ | $PhCH(CH_3)Cl$ | $PhC(Cl)(CH_3)_2$ | $(Ph)_2CHCl$ | $(Ph)_3CCl$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 相对速率 | 1.00 | 1.00 | 6.20 | 200 | $>6\times10^5$ |

以上数据说明：$S_N1$ 反应中，卤苄的活性与叔卤代烷相当；当在苯基侧链α 碳上有多个烷基或苯基取代时，活性大于卤代烷。

烯丙基型卤代烃，其活性与卤苄相似，与叔卤代烃相近，有多个烷基在双键旁存在时，其活性高于叔卤代烃。

苄型化合物 $S_N1$ 反应活性大，是由于反应中间体苄基碳正离子稳定，图 8-10 显示了苄基碳正离子的轨道，苯环上的π电子可离域到 $p$ 轨道上，使碳正离子趋向稳定。

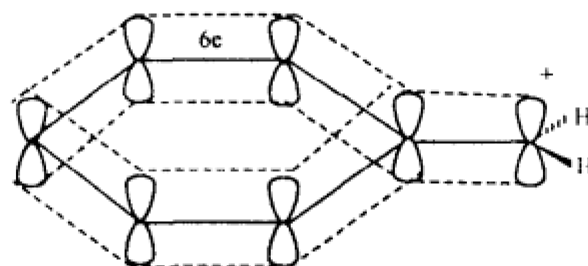
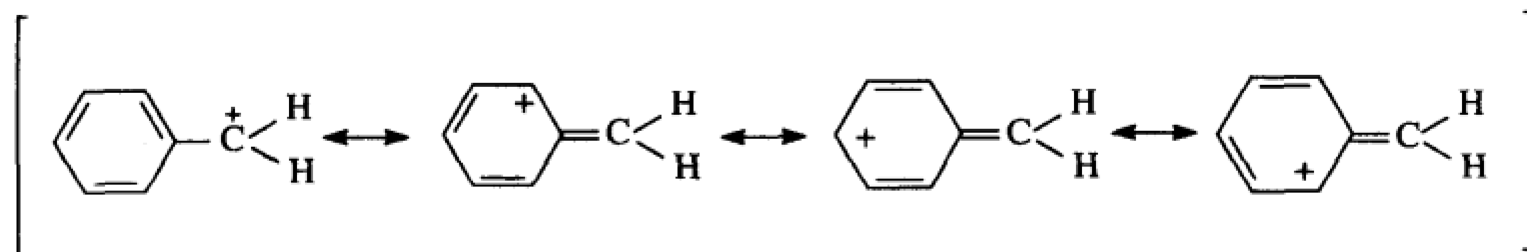



**图 8-10 苄基碳正离子**

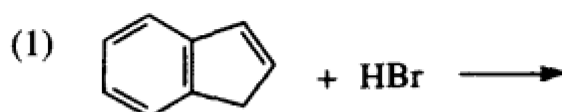
π电子的离域可用共振杂化体表示如下：

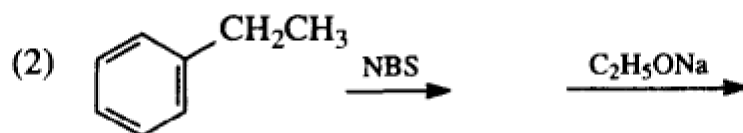


对于 $S_N2$ 反应活性，与烯丙基卤化物类似，可能也是由于过渡态时 $sp^2$ 杂化碳原子的 $p$ 轨道与π键的平行重叠，从而稳定了过渡态。

练习题 8.12 比较下列卤烃的活性：溴苯、β-溴乙基苯、α-溴乙基苯。

练习题 8.13 写出下面反应的产物。

(1)



(2)


三苯甲基自由基的发现：1900年冈伯格（Gomberg）将三苯基氯甲烷与银分子（研得很细的银粉）在苯溶液中反应，得一个白色晶体，熔点为185℃。最初认为是六苯乙烷：



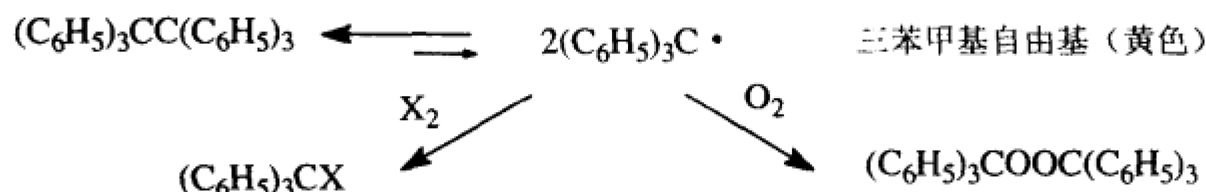
$$2(C_6H_5)_3CCl + 2Ag \longrightarrow (C_6H_5)_3C-C(C_6H_5)_3 + 2\,AgCl$$

但经元素分析表明，实验值与计算值不符，碳和氢加起来只有94%，用三苯溴甲烷代替三苯氯甲烷，在上述条件下反应，亦得同样得化合物。因元素含量加起来不足100%，当时推测一种可能是所得化合物中含有氧，得到化合物的可能结构为$(C_6H_5)_3COOC(C_6H_5)_3$，氧只能从空气中来，后来将反应在通二氧化碳的气流中进行后处理，得到了熔点为145～147℃的白色晶体，元素分析与六苯乙烷相符，但它具有一般烃类没有的特殊性质，将它溶在苯溶液，很快地变成黄色，与空气作用又变成熔点为185℃的化合物，这个化合物与三苯氯甲烷和过氧化钠作用所得到的产物是一样的，所以推知它是二（三苯基）甲基过氧化物。



$$2(C_6H_5)_3CCl + Na_2O_2 \longrightarrow (C_6H_5)_3COOC(C_6H_5)_3 + 2NaCl$$

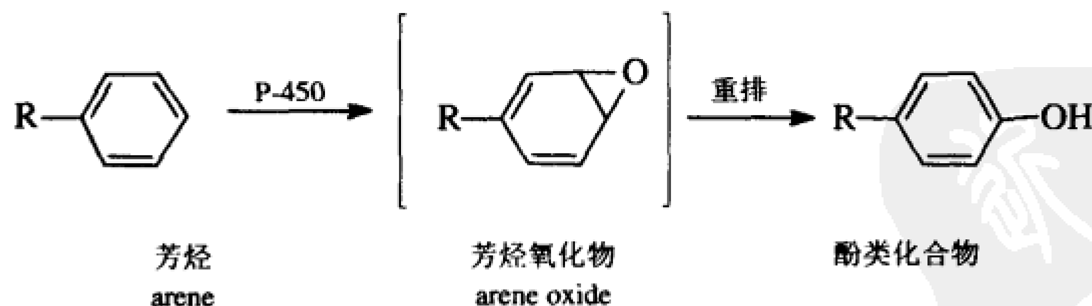
由此也可推出熔点为145～147℃的白色晶体为六苯乙烷，它在溶液中有少量的离解成三苯甲基自由基，使溶液的颜色发生变化；它还可引起一些特殊反应，如它与卤素作用生成相应的三苯卤代甲烷。




在这以前没有自由基的名字，只是认为其不能存在，冈伯格实验证明自由基可以独立存在，并称为自由基。现在有机反应机理的活性中间体碳正离子和碳负离子，都是在自由基发现后逐渐提出的，因此冈伯格实验证明自由基的存在，大大推进了有机化学反应机理的研究，尤其是开拓了自由基化学的研究。

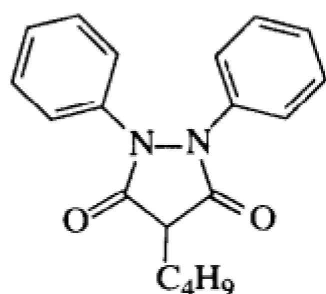
**（九）生物体内芳烃的反应**

苯是化学上较为惰性的分子，甚至在非常强烈的条件下，与酸性高锰酸钾等试剂都不反应。因此也许可以预期在细胞中，pH7和37℃环境下将也是惰性的，事实上苯分子在大多数人细胞中确实不能发生代谢反应，而被积累于肝中，并对人体产生很大的危害。苯具有致癌和极高的毒性。苯和芳香化合物在体内能被细胞色素P-450氧化，转变为相应的酚化合物。虽然总的变化像是芳香化合物的羟基化，实际上是通过形成三元环氧化物（epoxide）为中间体，然后再重排转变成酚类化合物的。

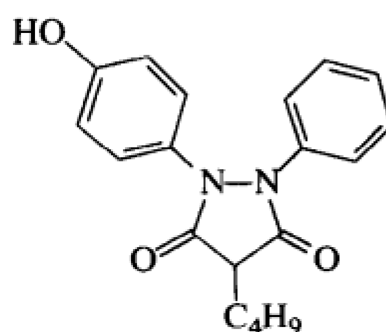



所有芳烃氧化物（arene oxide）中间体都非常活泼，除了能重排为酚类化合物外，还能发生许多其它类型的反应，它们能与蛋白质、核糖核酸和脱氧核糖核酸反应，从而导致细胞的破坏。某些含芳环的药物在代谢过程中发生羟基化，羟基化常发生在对位（抗惊厥药苯妥英即为一例）。羟基化后产生的酚类化合物，可进一步反应而转变成水溶性衍生物。某些药物在肝中发生羟基化所得到的酚类代谢物，是具有药理活性的，甚至有由此而开发出更有效的新药的可能。

如羟基保泰松是从抗炎药保泰松衍变而来的。

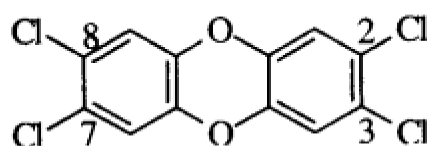



保泰松




羟基保泰松

前已述及，芳环上的卤素是钝化基团，降低芳环的活性。因此，一些多卤代芳烃，如2,3,7,8-四氯二苯并-对-二氧六环（2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin）和多卤代联苯类化合物，是严重的环境污染物质。因为氧化反应是一个失电子过程，卤素的吸电子钝化作用，使芳环的生物氧化减慢，使芳环在体内的羟基化过程的第一步环氧化更为困难。这些卤代芳烃化合物，是非极性，并相当易溶于脂肪组织中。因而生物不留意摄入后将持久地留于体内。

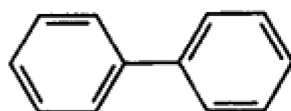



2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin

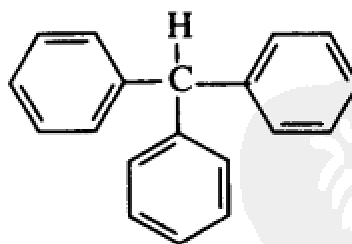
苯是一种较好的溶剂，曾广泛在工业上使用，但由于其毒性大，现在已不用或尽量避免使用，常用甲苯来代替它。因为甲苯的甲基能在体内被代谢转化为无毒的产物苄醇类代谢物（$ArCH_2OH$），它们可通过与葡萄糖醛酸（葡萄糖氧化的产物）反应，转变为极性和水溶性很大的葡萄糖醛酸苷而排出体外。

## 二、多环芳烃和非苯芳烃

多环芳烃是指分子中含有两个或多个苯环的芳烃，包括含有两个或多个独立苯环的芳烃，如联苯、三苯甲烷；以及两个或多个苯环，彼此通过共用两个相邻碳原子稠合而成的稠环芳烃，如萘、蒽、菲等。



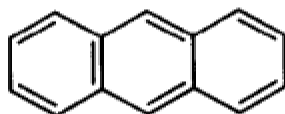
联苯
biphenyl



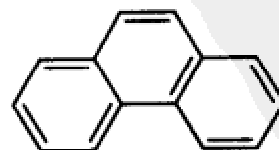

三苯甲烷
*p*-terphenyl



萘



蒽

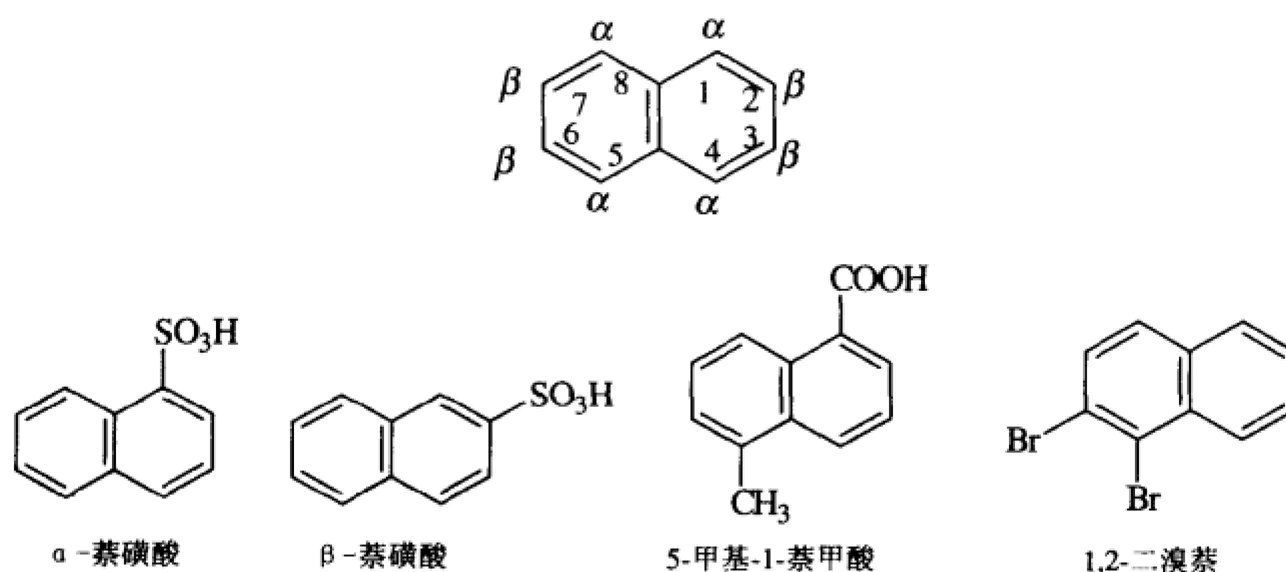


菲

**（一）稠环芳烃**

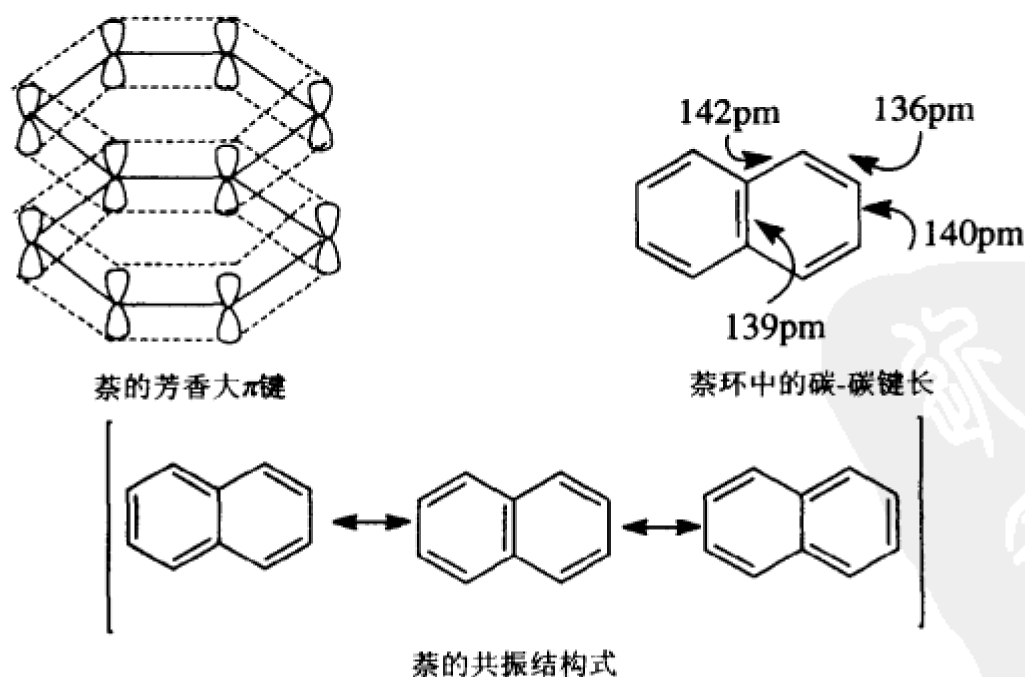
1. 萘衍生物的同分异构和命名　萘的分子式为 $C_{10}H_8$，可大量地从煤焦油中分离得到，呈无色片状结晶，熔点 80℃，沸点 218℃，易升华，不溶于水，易溶于热的乙醇等有机溶剂，有特殊气味，可制成用于防蛀的卫生球。

萘是由两个苯环稠合而成的芳烃分子，可用下面结构式表示，萘分子中的碳原子位置不是等同的，由环上取代基位置不同而形成的同分异构体. 可用环碳原子的编号来表示它们的取代位置和命名。环碳原子的编号如图所示，其中共用碳不编号；1,4,5,8-位是等同的，也称为$\alpha$位；2,3,6,7-是等同的，也称为$\beta$位。故单取代萘衍生物有两个结构异构体；$\alpha$-取代物（1-取代物）和$\beta$-取代物（2-取代物）。




α-萘磺酸　β-萘磺酸　5-甲基-1-萘甲酸　1,2-二溴萘

2. 萘的结构　由于萘是由两个苯环稠合而成，因此成键的形式也与苯类似，有由 $p$ 轨道组成的平面环状芳香大$\pi$键，可看作有两个芳香六隅体，$\pi$电子处于离域状态，具有芳香稳定性。这种离域，也可用共振结构式表示，共振能约为 250kJ/mol。X 衍射显示，萘中碳－碳键长不完全相同，因此萘的键长平均化不如苯，它的稳定性也比苯差。



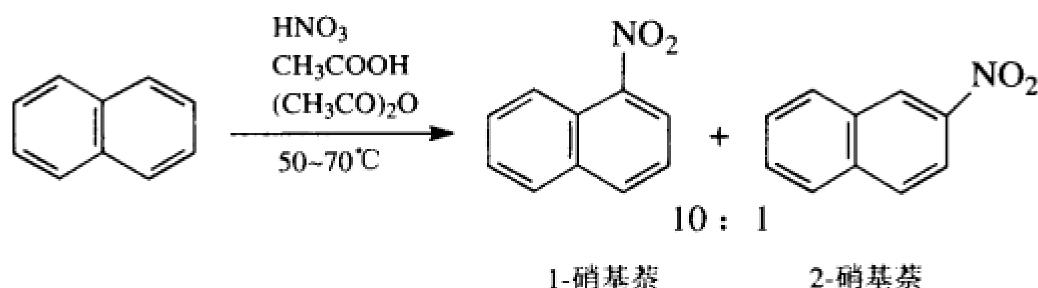

萘的芳香大$\pi$键　萘环中的碳-碳键长

萘的共振结构式

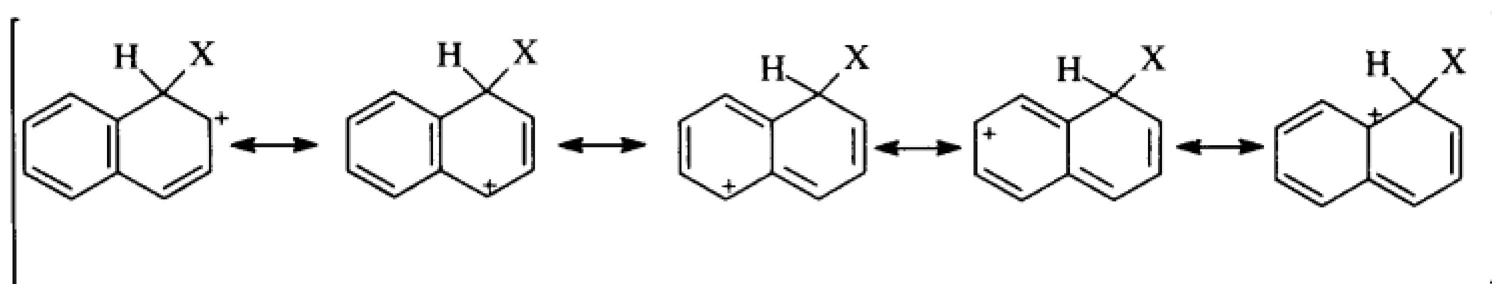
3. 萘的化学反应

（1）亲电取代反应：萘能发生硝化、卤化、磺化、和傅-克酰化等一系列常见的芳香亲电取

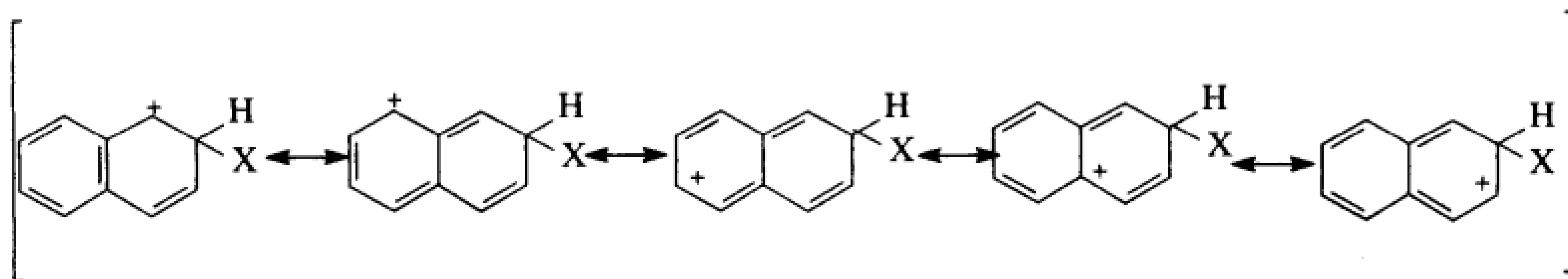
代反应，1-位是反应的活性位置。如：




1-位（$\alpha$位）比$\beta$位易发生亲电取代反应，可用共振论解释：



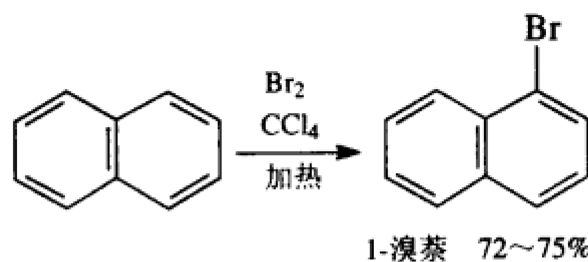
$\alpha$-位取代所产生碳正离子中间体的共振结构式



$\beta$-位取代所产生碳正离子中间体的共振结构式

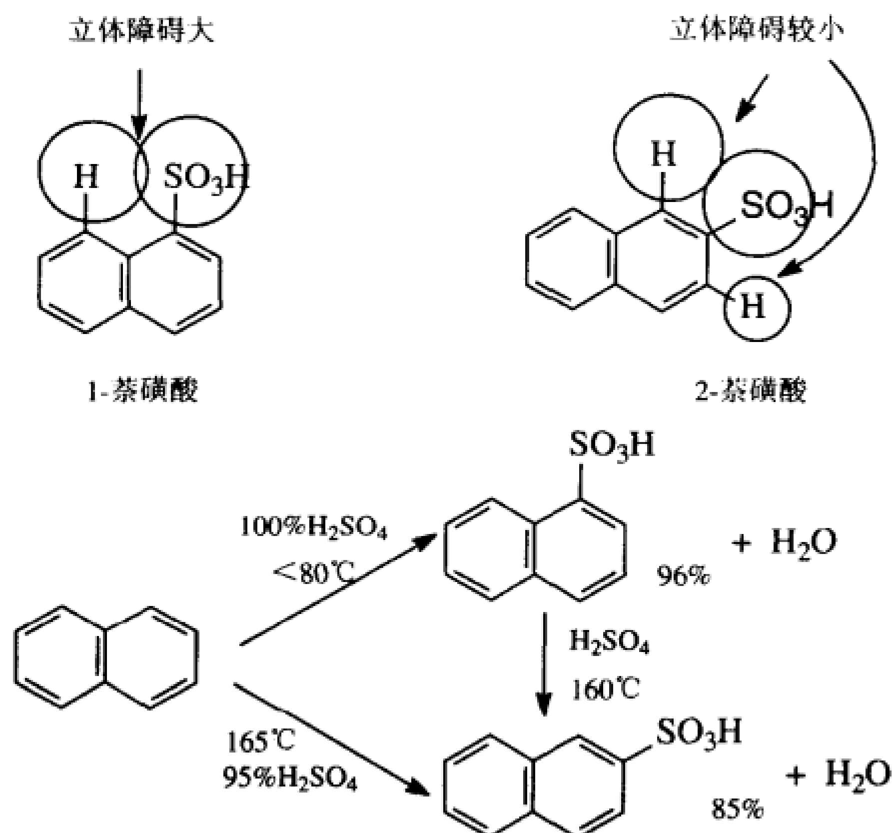
两种位置取代所产生的碳正离子中间体都是五个极限结构式的共振杂化体。$\alpha$-位取代时，前两个极限结构式有一个完整的芳香六隅体，能量较低，对共振杂化体贡献较大，使其更稳定。$\beta$-位取代时，只有第一个极限结构式有完整的芳香六隅体。因此整个而言，$\alpha$-位取代的过渡态能量较低，反应活化能较小，即$\alpha$-位取代物是动力学控制的产物。硝化反应所形成的少量 2-硝基萘，可通过结晶的方法很好地被分离除去，因此该法可作为制备 1-硝基萘的一个满意的途径。在剧烈条件下硝化，将产生的 1,5-和 1,8-二硝基萘的混合物。因为硝基是一个钝化基团。所以第二个硝基进入另一个环。

萘的溴化也是一个非常好的反应，事实上得到纯的 1-溴萘产物。



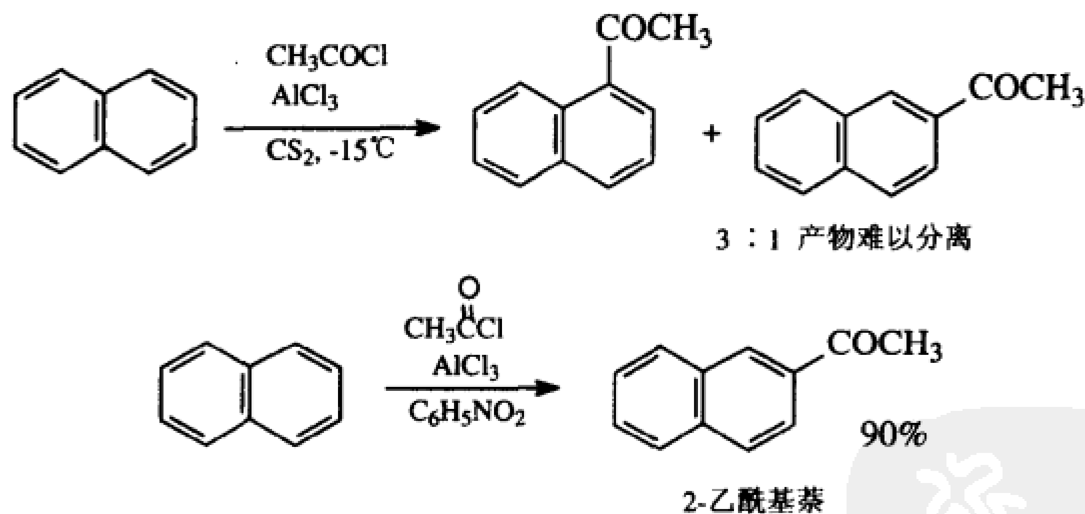

萘在温和条件下磺化，得 1-萘磺酸。而在较高温度下反应，则得 2-萘磺酸。这是在不同反应条件下，动力学控制反应和热力学控制反应竞争变化的结果。虽然 1-位在亲电取代反应中有较高的反应活性，1-萘磺酸是动力学控制的产物，但是其磺酸基与 8-位氢的距离较近，已落在该氢原子的原子半径之内，具有较大的立体障碍，因此是能量较高，热力学上较不稳定的产物。2-萘磺酸在热力学上比 1-萘磺酸稳定。磺化反应是一个可逆反应，在低温下得到

由反应速度决定的动力学控制产物 1-萘磺酸，而在高温下通过可逆反应的平衡，最终得到较为稳定的 2-萘磺酸。



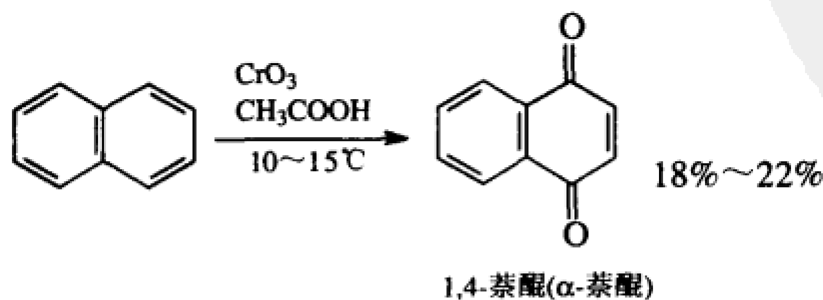

在剧烈条件下磺化，可得二元或三元磺酸，产物结构取决于具体的反应条件。

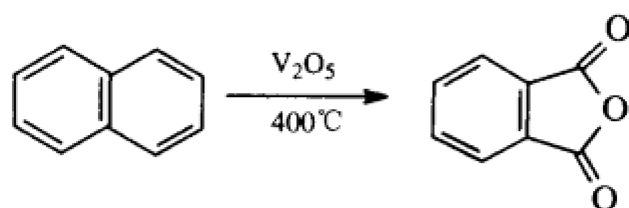
萘的傅-克酰化常得混合产物。此反应一般以 $AlCl_3$ 为催化剂，在 $CS_2$ 溶剂中进行，主要得 α-酰化产物，但难以与同时生成的β-酰化物分离纯化。若以硝基苯为溶剂，一般得β-酰化产物，但这仅是一个近似的经验。在不同的反应实例中，具体的反应产物往往依赖于反应条件和试剂浓度如：




（2）氧化反应

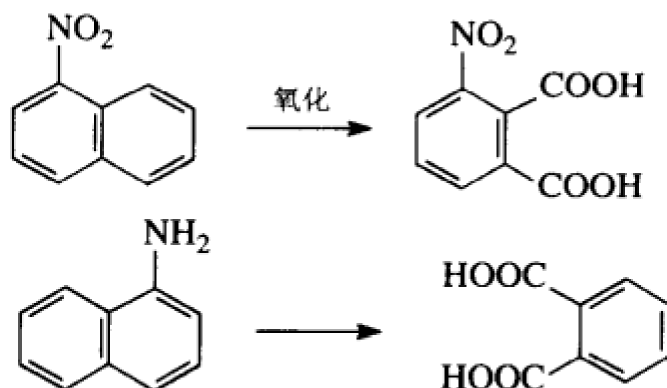
萘比苯易被氧化，主要发生在α位上，不同条件可得不同产物。例如：





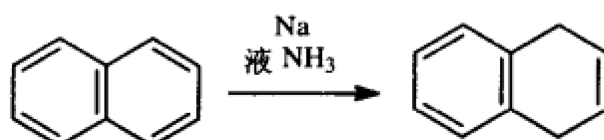
邻苯二甲酸酐

取代萘氧化时，取代基对氧化打开哪一个环有影响。氧化是一个失电子过程，因此具有给电子基取代的环，电子密度较高，较易被氧化开环；相反，具有吸电子基取代的环，较难被氧化开环。例如：



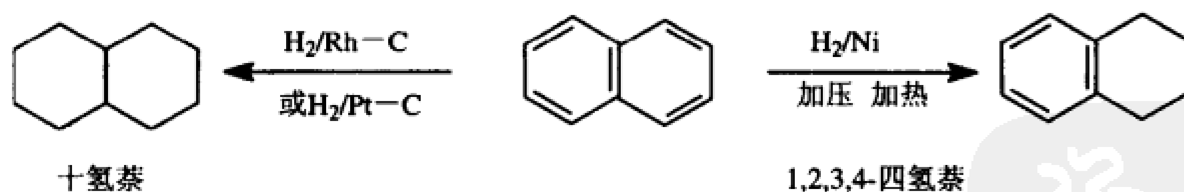

（3）还原反应

萘在液氨中与金属钠作用（Birch 还原），可被还原得到 1,4-二氢萘。此产物中有一根孤立的双键，它不被进一步还原。



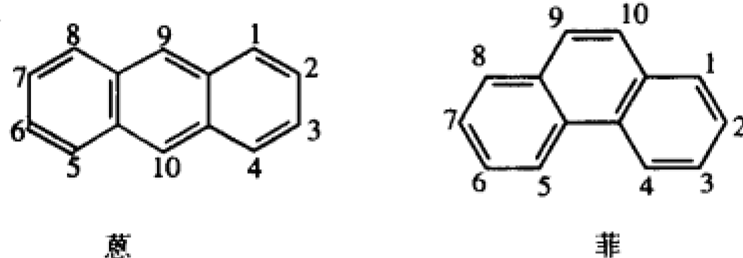
1,4 二氢萘

萘经接触氢化，可得 1,2,3,4-四氢萘，或十氢萘，取决于催化剂和反应条件。十氢萘有顺式和反式异构体，萘用铂催化完全氢化主要得顺式异构体。四氢萘和十氢萘均为液体，常作溶剂使用。



十氢萘　　1,2,3,4-四氢萘

**4．蒽和菲的结构和性质**　蒽和菲的分子式都是 $C_{14}H_{10}$。蒽是三个苯环成线形稠合，菲是三个苯环成角形稠合。所有原子都处在同一平面，都具有芳香大π键，可看为有三个芳香六隅体。它们的编号如下图所示：



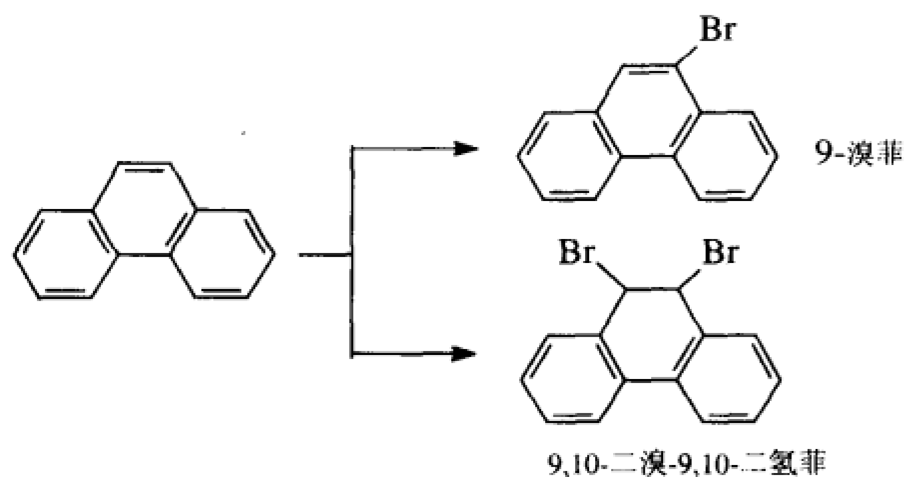
蒽　　菲

蒽是片状结晶，具有蓝色荧光。熔点 216℃，沸点 340℃。不溶于水，也难溶于乙醚和乙醇，但能溶于苯。菲是白色结晶。熔点 100℃，沸点 340℃，不溶于水，易溶于乙醚和苯。

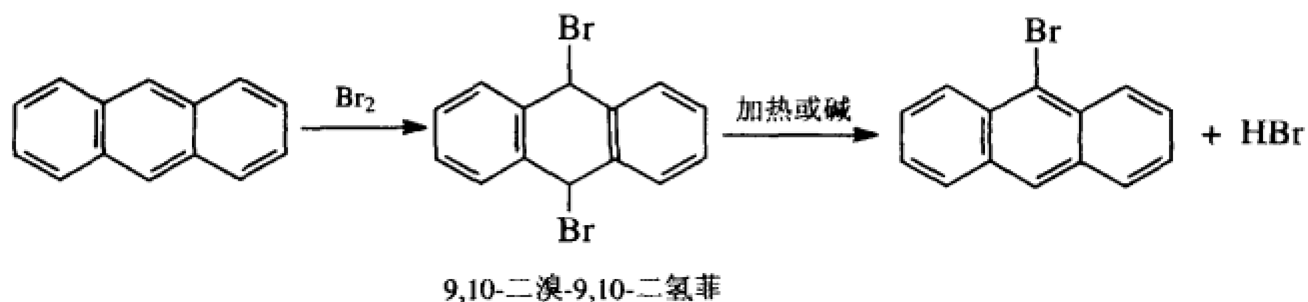
它们的氧化和还原都比萘容易。反应发生在 9,10-位，所得产物均仍保持两个完整的苯环。

亲电取代反应一般得混合物或多元取代物，故在有机合成上应用价值较小。

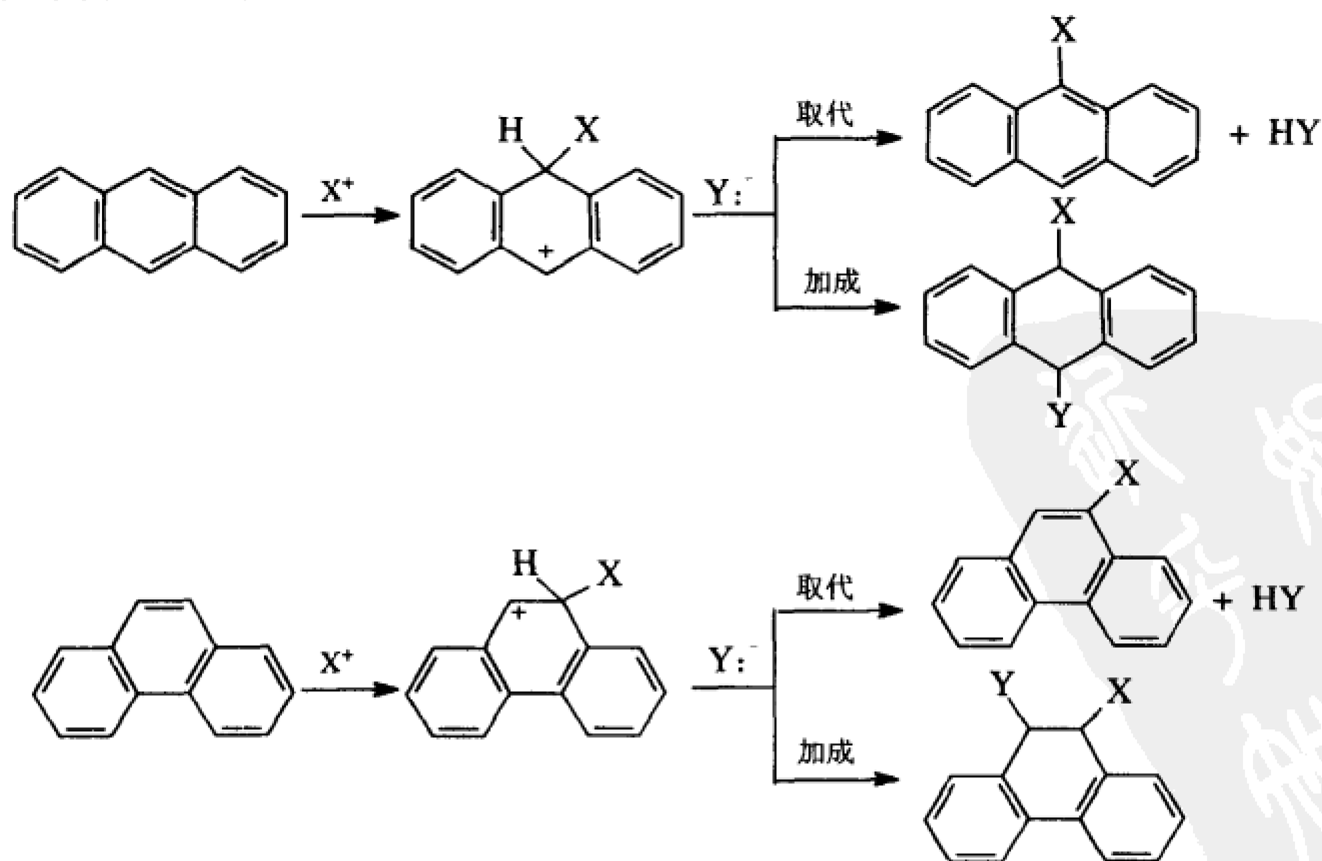
菲溴代可得 9-位产物，也可发生 9,10-位加成的应：



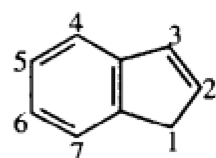

蒽与溴更倾向于加成反应，加成产物加热或与碱作用，发生消除 HBr 的反应：

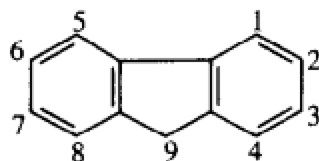


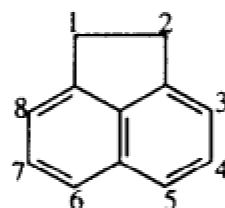

亲电试剂优先进攻 9-或 10-位是容易理解的，因为由此生成的正碳离子中间体最稳定，它们保持了两个完整的芳香六隅体。

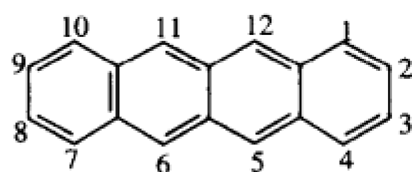


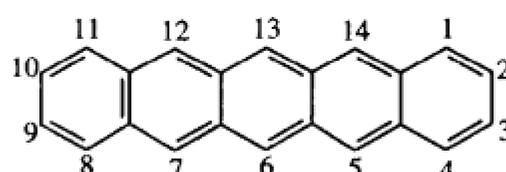
5．其它稠环芳烃　芳烃主要来自煤焦油。其中还可分离出其它稠环芳烃。如茚、芴和苊是芳环与脂环相稠的芳烃；四苯、五苯、芘和䓛等是高级稠环芳烃。

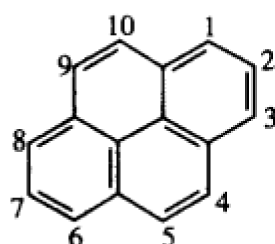

茚

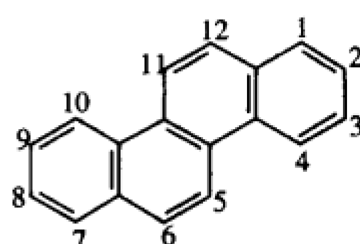

芴


苊

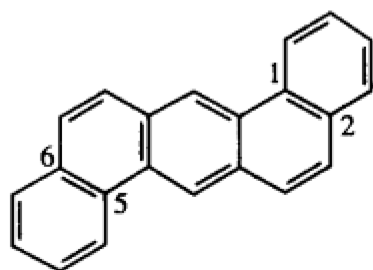

四苯

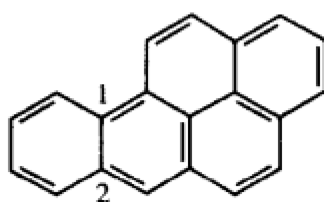

五苯

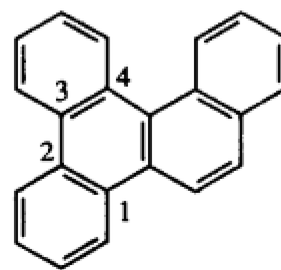

芘


䓛

此外还有显著致癌作用的稠环芳烃，常称为致癌芳烃，它们都是蒽或菲的衍生物。例如：

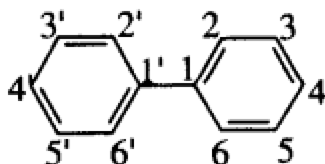

1,2,5,6-二苯并蒽


1,2-苯并芘

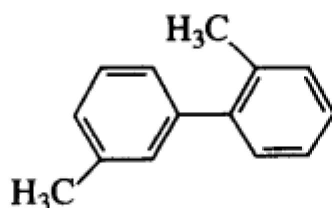

1,2,3,4-二苯并菲

（二）联苯

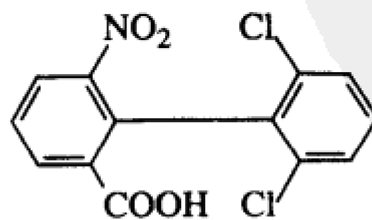
联苯类化合物是两个或多个苯环直接以单键相连所形成的一类多环芳烃。该类化合物最简单的即是两个苯环组成的联苯。联苯环上碳原子的编号如图所示：



简单的取代联苯衍生物，也可用邻-、间-、对-、的方式命名。复杂衍生物，则可用环碳原子的编号来标明取代基的位置。如：

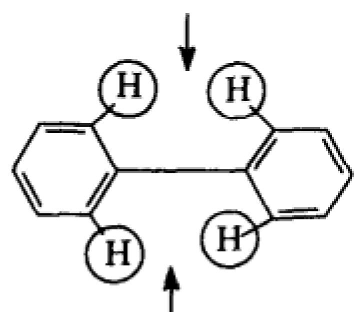


2,3'-二甲基联苯

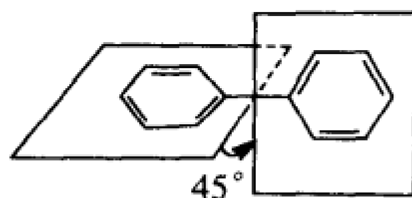


2', 6'-二氯-6-硝基联苯-2-羧酸

在晶体中，联苯的两个苯环共平面，这样分子可排列得更紧密，具有较高的晶格能。但在溶液和气相中，不存在来自晶格能的稳定作用，由于 2，2'-位和 6，6'-位上两对氢之间的相互排斥力，使两个苯环不处于同一平面，约成 45° 角：

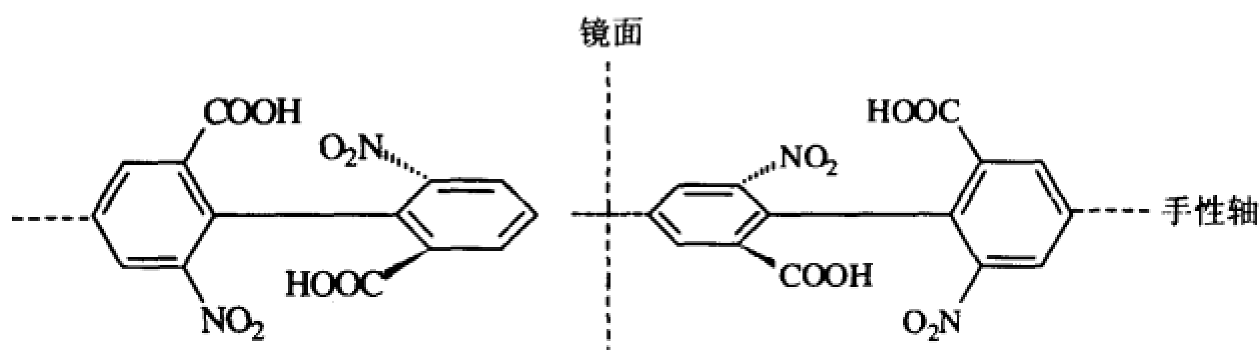



两对邻位氢间的空间作用

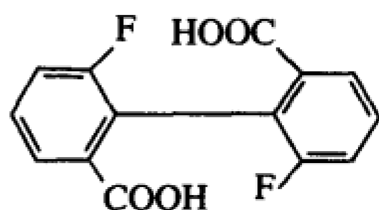


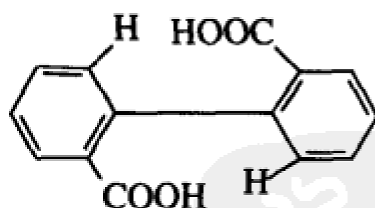

联苯在溶液和气相中的优势构象

联苯本身两对邻位氢间的空间作用，约仅几个 kJ/mol，此能垒尚不足以阻碍单键的自由旋转。但当这两对氢被大基团取代时，这种空间作用将增大。当基团足够大时，两个苯环的相对旋转完全受阻，被迫固定互相垂直（或成一定的角度）的构型中。此时，若这两对基团不相同（即每个环上的两个基团不同）时，如 6,6'-二硝基 2,2'-联苯二甲酸，分子就存在手性轴（chiral axis），有一对对映体，可拆分为光学纯的两个异构体。如果其中大的硝基被小的氟原子代替，虽然也可拆分，但所得的光学纯的异构体迅速发生外消旋化。2,2'-联苯二甲酸的拆分工作未获成功，因为对映体相互转化太快了。

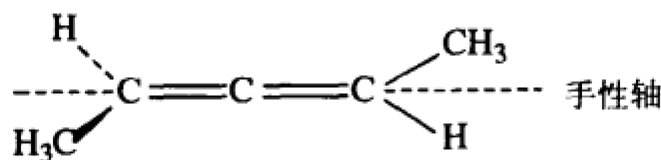



6,6'-二硝基-2,2'-联苯二甲酸的一对对映体

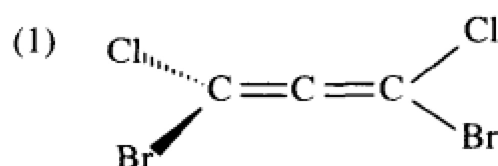


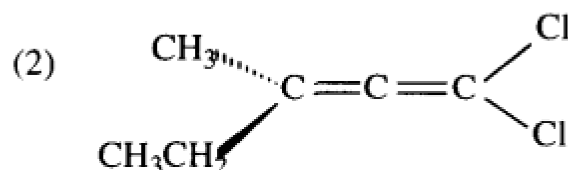

若分子中由若干原子组成的轴状结构，由于分子中的一些原子或基团在此轴周围的空间排列情况不同而产生手性，此轴也称手性轴（chiral axis）。例如当丙二烯的 1,3-两个碳原子上各连接不同的基团时，分子具有手性。通过 C=C=C 的轴即为手性轴，见下图。



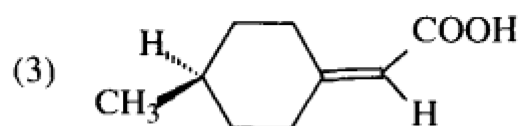
练习题 8.14　指出下列化合物有无对映异构体有无光学活性？

(1) 

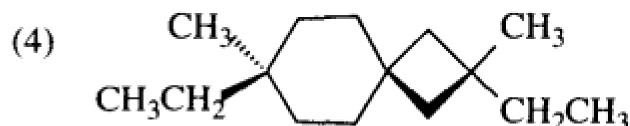


(2) 



(3) 



(4) 



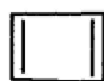
**（三）非苯芳烃**

1．休克尔（Hückel）规则　大多数芳香化合物含有苯环，也有些非苯类的芳香化合物，它们具有与苯类似的特征稳定性和化学性质。休克尔提出了一个判断某一化合物是否具有芳香性的规则，常被称为 Hückel 规则。按此规则，芳香性分子，必须具备三个条件：①分子必须是环状的和平面的；②构成环的原子必须都是 $sp^2$ 杂化原子，它们能形成一个离域的π电子体系（环原子中不能有 $sp^3$ 杂化原子中断这种离域π电子体系）；③π电子总数必须等于 $4n+2$，其中 $n$ 为自然整数（注意 $n$ 不是指环碳原子数）。Hückel 规则也被称为 $4n+2$ 规则，该规则的理论基础可参考有关书籍和文献。

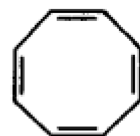
**约斯夫 休克尔（Erich Armand Arthur Joseph Hückel,1896-1980）**Hückel 出生于德国的 Berlin-Charlottenburg，是著名有机化学家 Walter Hückel 的弟弟，Hückel 在 Gottinggen 大学学习物理和自然科学，1921 年在著名物理家 Peter Debye 的指导下获得博士学位，在第一次世界大战中由于不适合服兵役，他在模具实验中心作为实验助手从事空气动力学研究。毕业后不久，他与数学家 David Hilbert 和 Max Born 一起从事研究工作，在 1922 年去 Zurich 之前他又与 Debye 一起工作。1930 年他到 Stugggart 的 Technische Hochschule 学院任教，1937 年进入 Marburg 大学，作为理论物理学教授，直至退休。尽管他是个物理学家，但 Hückel 最被人们记忆着的是他在化学方面做出重大贡献的两大理论：Debye-Hückel 强电解质理论和 Hückel 分子轨道理论。

依据 Hückel 规则，苯是具有 6π电子环状平面共轭大π体系，符合上述的三个芳香性的评判标准。其他具有 6（$n$=1）、10（$n$=2）和 14（$n$=3） π电子的芳香性体系，将在下面轮烯和环状正负离子中讨论。

有些环状多烯烃，虽然也具有环内交替的单键和双键，但它们不符合 Hückel 规则芳香性的要求，因而是没有芳香性的。如环丁二烯和环辛四烯：



环丁二烯

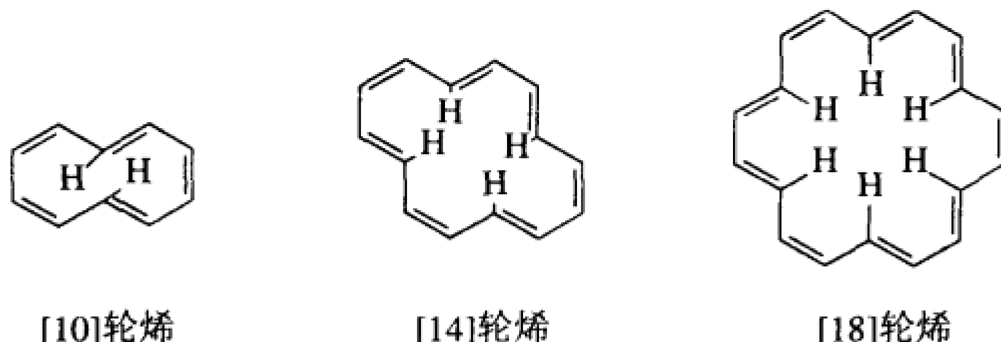


环辛四烯

环丁二烯非常不稳定，仅从红外光谱见其瞬间存在，至今还没有被分离得到过。环丁二烯有 4 个π电子，不能满足 Hückel 规则芳香性的要求。环辛四烯有八个π电子，电子总数也不符合 $4n+2$，故也是非芳香性的。虽然环辛四烯是一个稳定分子，但它的性质如正常烯烃，如它能与溴发生加成反应，也容易氢化。此外，环辛四烯不是一个平面分子，它的 $2p$ 轨道不能重叠形成

环状共轭大$\pi$体系。

2．轮烯的芳香性　单环共轭多烯统称轮烯。环丁二烯称[4]轮烯，苯称[6]轮烯，环辛四烯称[8]轮烯。根据 Hückel 规则，[10]轮烯、[14]轮烯和[18]轮烯等应是芳香性的。

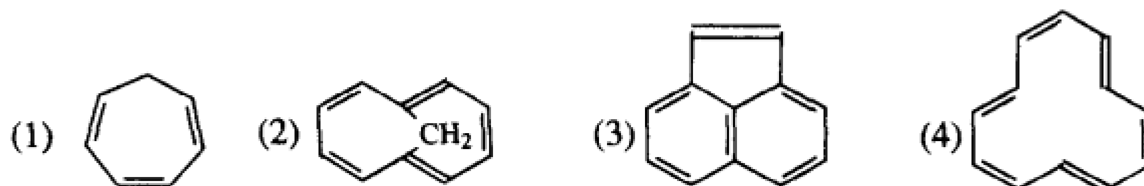



[10]轮烯　　[14]轮烯　　[18]轮烯

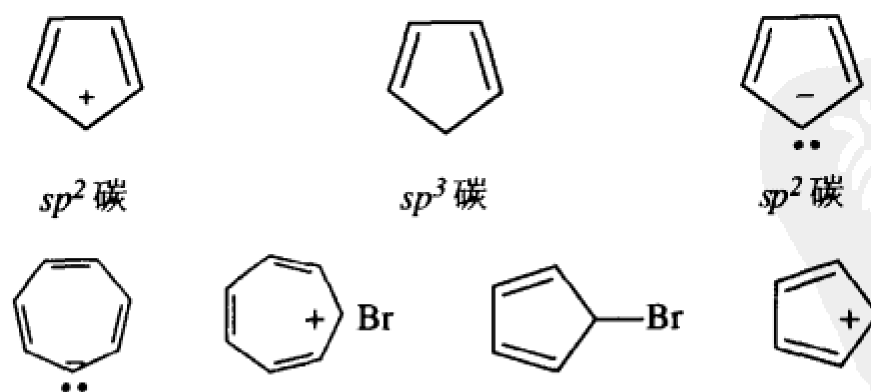
[10]轮烯中，双键如果是全顺式，由此构成平面环内角为 144°，显然角张力太大。要构成平面，并且符合 120°，必定有两个双键为反式。但这样在环内有二个氢原子，它们之间的空间拥挤张力足以破坏环平面性。因此它虽属于 $4n+2\pi$电子数，但由于达不到平面性，故是非芳香性的。[14]轮烯要构成平面环，必定要有四个氢在环内，因此也破坏了平面性，也是非芳香性的。[18]轮烯虽然环内有六个氢，但环较大，可允许成为平面环，故是芳香性的。

在 $4n+2$ 规则中，n 数值增大时，芳香性逐步下降，以前估计 $n$ 的极限值为 5，即芳香性到[22]轮烯结束。大环轮烯的芳香性还在研究中。

练习题 8.15　根据休克尔规则，判断下列化合物有无芳香性？

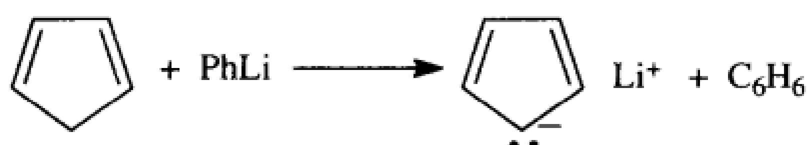



3．环状正、负离子的芳香性　奇数碳的环状化合物，如果是中性分子，如环戊二烯，因此必定有一个 $sp^3$ 碳，不可能构成环状共轭体系。但它们转化为正离子或负离子时，就可以构成环状共轭体系。




环戊二烯有明显的酸性（p$Ka$=15），比一般烯丙型氢的酸性（如 $CH_3$-CH=$CH_2$ 的 p$Ka$=35）强得多。在强碱作用下容易转化为负离子。显然此种负离子的稳定性是由芳香性提供的，其$\pi$电子数为 6。

| 环庚三烯负离子 | 环庚三烯正离子 | 环戊二烯正离子 |
| --- | --- | --- |
| 8$\pi$电子 | 6$\pi$电子 | 4$\pi$电子 |
| 反芳香性 | 芳香性 | 反芳香性 |

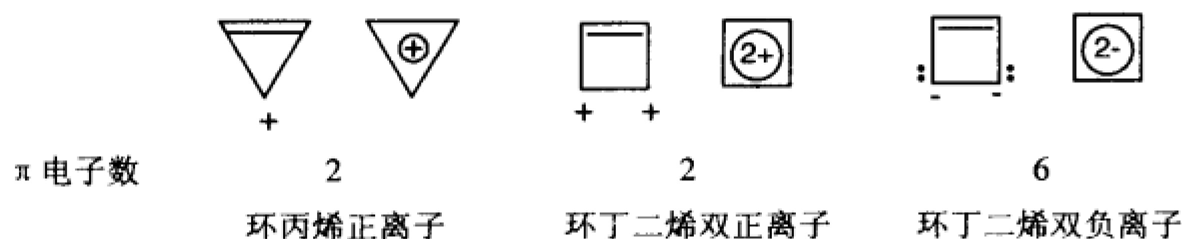



环庚三烯没有酸性氢，因为它转化为负离子时$\pi$电子数为 8，是反芳香性的。但溴化环庚三烯却是离子型化合物，说明环庚三烯正离子（又称䓬鎓离子）是稳定的，它的稳定性也是由芳香性提供的。与此类似的化合物溴代环戊二烯是一个共价化合物。说明环戊二烯正离子是不稳定的，因为它的$\pi$电子数为 4，是反芳香性的。

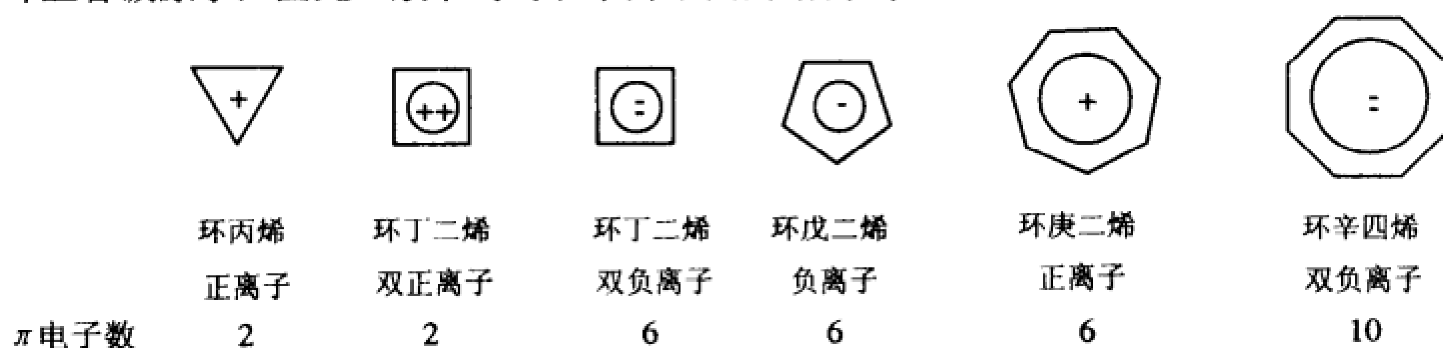
环辛四烯容易与钾反应，生成环辛四烯双负离子，这也是由于芳香性稳定了此双负离子。



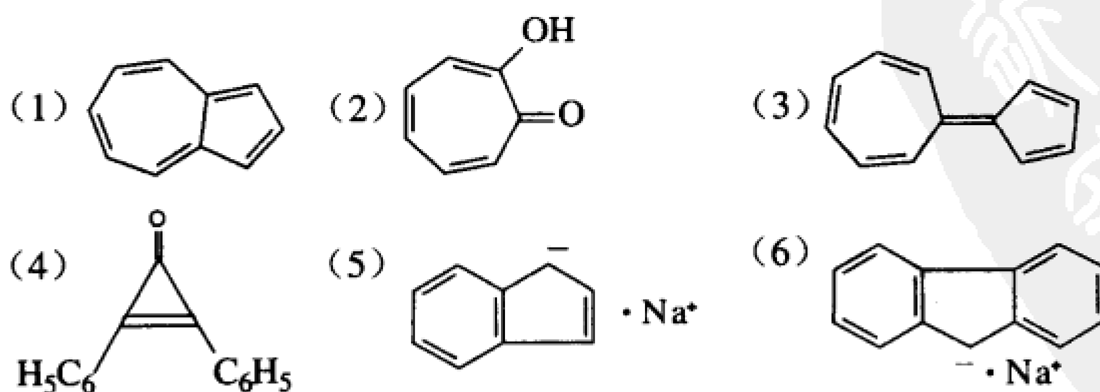

类似的实验表明下列一些离子都是具有芳香性的：




由于形成了环状共轭体系，此类离子中的正或负电荷就不局限在某一个碳原子上，而是离域于环上各碳原子，因此一般书写时表示为下面的结构式。




练习题 8.16 根据休克尔规则，判断下列化合物有无芳香性？

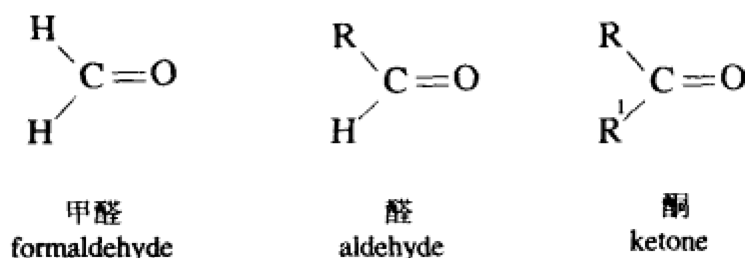



（吴秋业）

# 第九章

# 9 羰基化合物

碳原子以双键和氧原子相连（ $>C=O$ ）的官能团称羰基（carbonyl）。有机分子中含有羰基的化合物称作羰基化合物（carbonyl compounds）。羰基碳与一个烃基和一个氢相连的化合物称作醛（aldehyde,甲醛中的羰基碳与两个氢相连）；羰基碳与两个烃基相连的化合物称作酮（ketone）。 $R-C(=O)-H$ 可简写作 R—CHO。



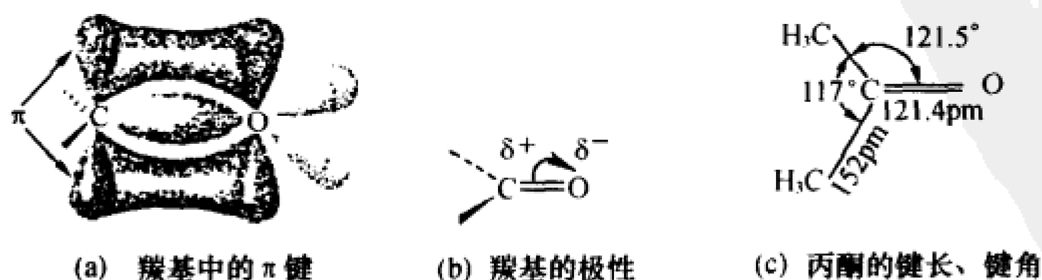

甲醛 formaldehyde　　醛 aldehyde　　酮 ketone

羧酸及其衍生物分子中也含有羰基，但它们与醛、酮的性质相差较大，将在第十一章二、四和第十二章二、三中另外讨论。本章只讨论醛、酮。

## 一、结构和命名

### （一）结构

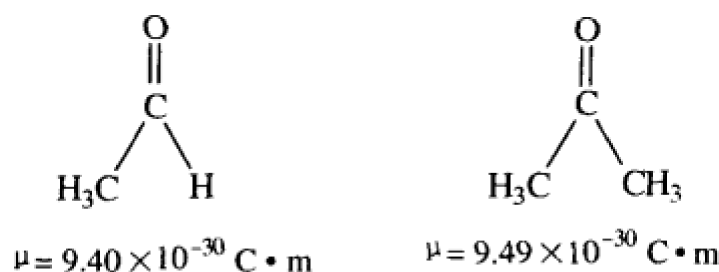
醛、酮分子中的羰基碳以双键与氧结合，其成键情况与乙烯有些相似。碳原子是 $sp^2$ 杂化，三个 $sp^2$ 杂化轨道处于一个平面内，其中一个杂化轨道与氧形成 $\sigma$ 键。碳原子上的 $p$ 轨道与氧的 $p$ 轨道彼此重叠形成 $\pi$ 键，并与三个 $\sigma$ 键所构成的平面垂直，因此，羰基的碳氧双键是由一个 $\sigma$ 键和一个 $\pi$ 键组成的，如图 9-1（a）所示。




(a) 羰基中的π键　　(b) 羰基的极性　　(c) 丙酮的键长、键角

图 9-1　羰基的结构示意图

由于氧的电负性比碳大，成键处的电子云并不是均匀地分布在碳氧之间，而是偏向于氧，氧带部分负电荷（$\delta^-$），而碳带部分正电荷（$\delta^+$），所以，羰基是一个极性基团。参见图 9-1（b），（c）。这一点，从羰基化合物的偶极矩也可以反映出来。例如：

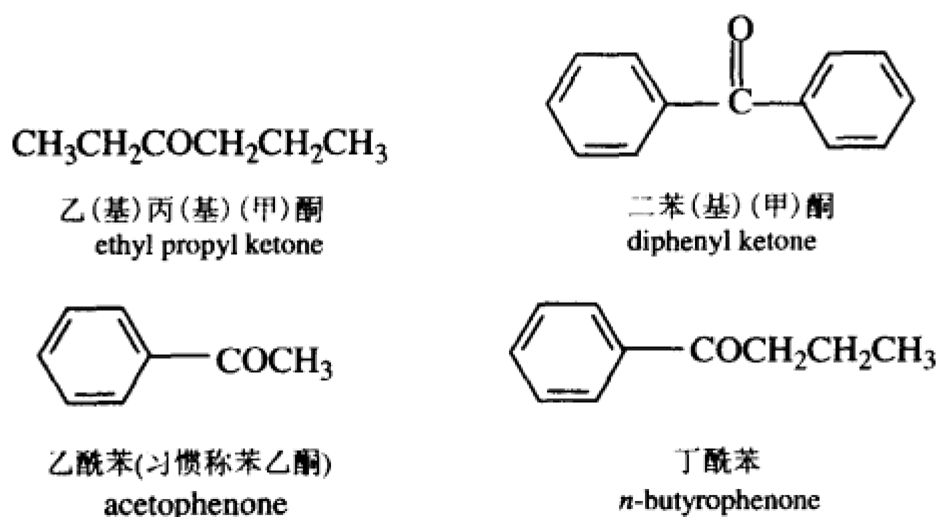



**（二）命名**

1. 普通命名法　简单醛、酮可采用普通命名法。分子中含有芳环的醛则将芳基作为取代基，例如：




酮则按羰基所连接的两个烃基的名称来命名。通常将简单烃基放前，复杂烃基在后，然后加“甲酮”。羰基与苯环连接时，可称为某酰（基）苯。例如：

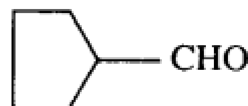



以上例子括号中的“基”字或“甲”字常省去。

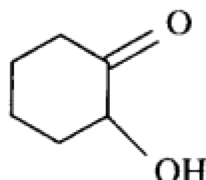
2. 系统命名法　系统命名法是选择含有羰基在内的最长碳链作主链，醛类从醛基碳开始编号；酮则从靠近羰基的一端开始编号，即给羰基最小数。把表示羰基位次的数字写在名称之前；并在母体醛或酮前表明支链或取代基的位次及名称（亦可用 $\alpha$、$\beta$、$\gamma$、……等表明支链或取代基的位次）。例如：



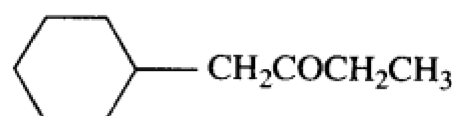

脂环酮的羰基碳在环内时，称环某酮；羰基在环外，则将环作为取代基。例如：



环戊基甲醛
cyclopentanecarbaldehyde

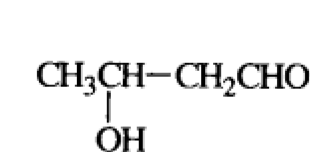


2-羟基环己酮
2-hydroxycyclohexanone

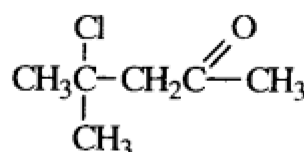


1-环己基-2-丁酮
1-cyclohexane-2-butanone

含多官能团的醛、酮命名时，母体官能团的选择原则，参见第八章二和第十二章一。例如：



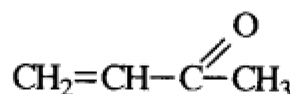
3-羟基丁醛
3-hydroxybutanal



3-氯-3-甲基-2-戊酮
3-chloro-3-methyl-2-pentanone



5-己烯醛
5-hexenal

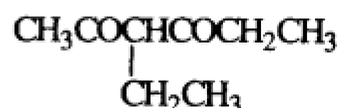


3-丁烯-2-酮
3-butene-2-one

多元醛、酮的命名原则，与多元醇相似，例如：



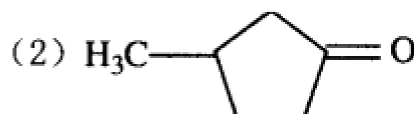
丙二醛
propanedial



3-乙基-2，4-己二酮
3-ethyl-2,4-hexanedione

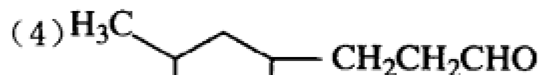
练习题 9.1 命名下列化合物





















## 二、物理性质

醛、酮分子中羰基上的氧原子可以作为氢的受体与水生成氢键，因此，低级醛、酮可与水混溶，随分子量增加，醛、酮在水中溶解度减少。但醛、酮分子之间不能形成氢键，因此，其沸点比相应的醇低得多。一些常见醛、酮的熔点、沸点见表 9-1。

表 9-1 一些醛、酮的熔点、沸点

| 醛、酮的名称 | 熔点/℃ | 沸点/℃ |
|---|---|---|
| 甲醛 | –92 | –21 |
| 乙醛 | –121 | 20 |
| 丙醛 | –81 | 49 |
| 正丁醛 | –99 | 76 |
| 异丁醛 | –66 | 61 |
| 正戊醛 | –91 | 103 |
| 正庚醛 | –42 | 155 |
| 丙烯醛 | –88 | 52.5 |
| 苯甲醛 | –56 | 178 |
| 丙酮 | –94 | 56 |
| 甲乙酮 | –86 | 80 |
| 2-戊酮 | –78 | 102 |
| 3-戊酮 | –42 | 101 |
| 2-己酮 | –35 | 150 |
| 苯乙酮 | 21 | 202 |
| 二苯酮 | 48 | 306 |
| 环己酮 | –31 | 156 |

红外吸收光谱　在红外光谱中，羰基的伸缩振动在 1680～1750 $cm^{-1}$ 之间有一个强吸收峰，这是鉴别羰基化合物的特征峰。酮羰基正常伸缩振动吸收发生在 1725 $cm^{-1}$ 附近。醛羰基的正常伸缩振动发生在 1715 $cm^{-1}$ 附近。

醛基（— CHO）中的 C—H 键在 2720 $cm^{-1}$ 和 2850 $cm^{-1}$ 附近还有两个伸缩振动吸收峰，比较特征，可用来区别醛、酮。

当羰基与双键共轭时，吸收峰向低波数位移；与苯环共轭时，芳环在 1600 $cm^{-1}$ 区域的吸收峰分裂为两个峰，即在 1580 $cm^{-1}$ 附近又出现一个新的吸收峰。

图 9-2 为丁醛的红外光谱图

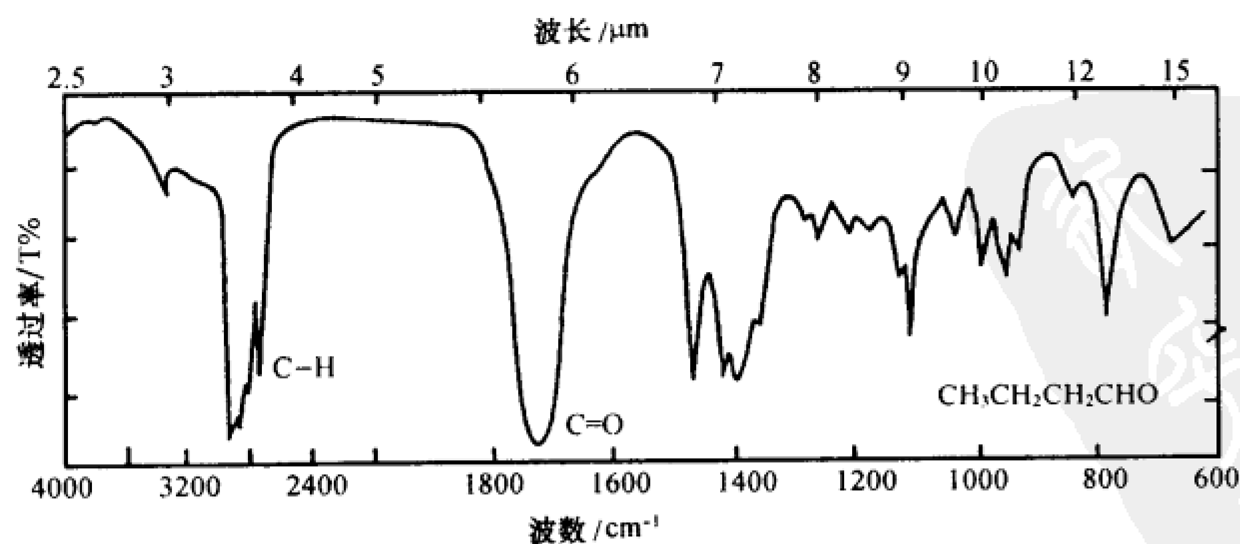



图 9-2 丁醛的红外光谱图

图 9-2 中，2850、2740、1720 $cm^{-1}$ 处分别为— CHO 中的 C—H 伸缩振动吸收峰及 C=O 伸缩振动吸收峰。

核磁共振氢谱　在核磁共振氢谱中，醛基中氢的化学位移 $\delta$ 在 9～10 处；与羰基相连的甲基或亚甲基氢的化学位移 $\delta$ 在 2.0～2.5 处。图 9-3 为 3-甲基-2-丁酮的核磁共振氢谱。

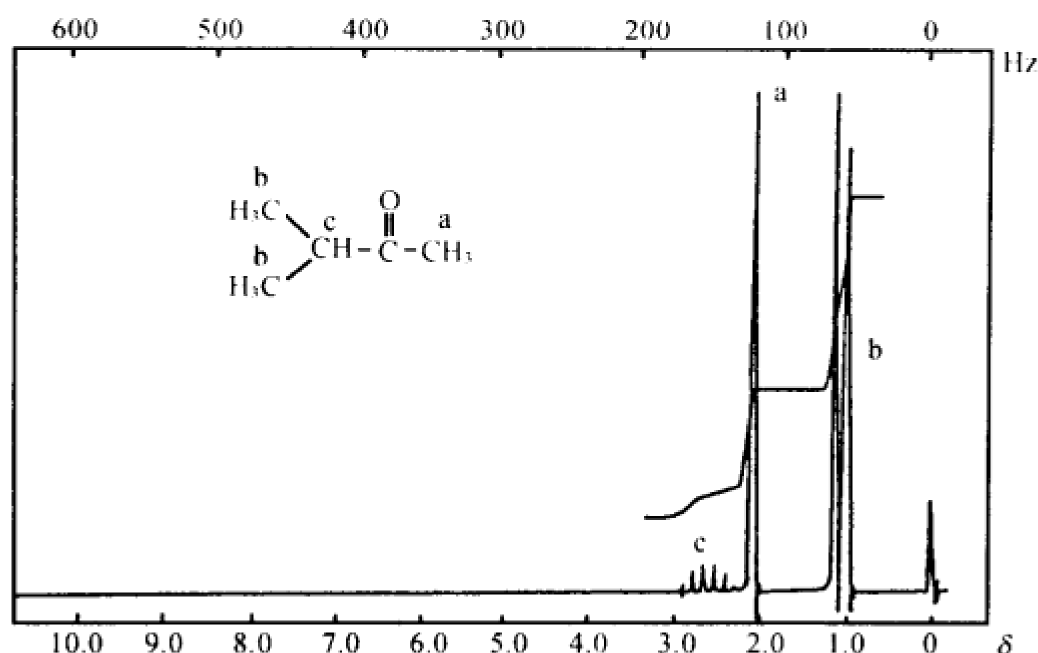
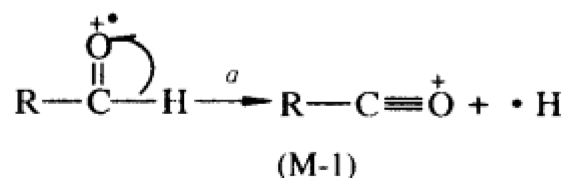
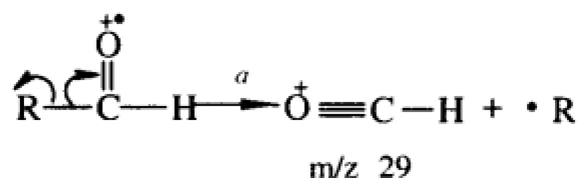
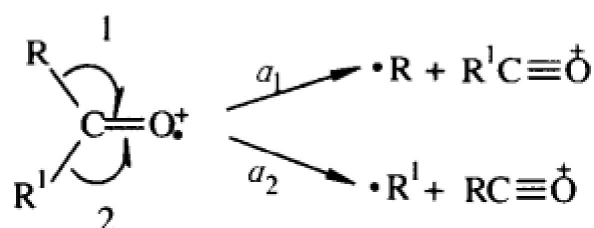



**图 9-3　3-甲基-2-丁酮的 $^1$H-NMR 谱图**

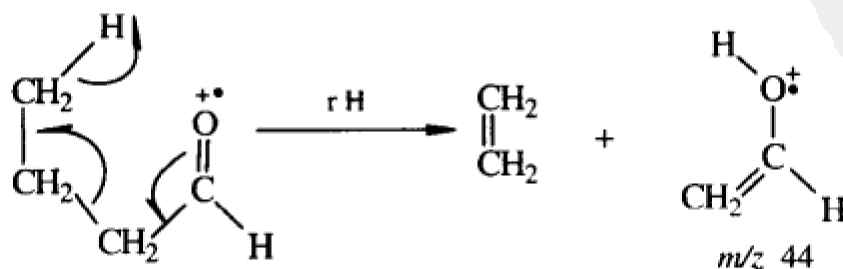
质谱　醛、酮的主要裂解方式是分子离子容易进行 $\alpha$-裂解。



若羰基的 $\gamma$-位有氢存在时，则容易进行麦氏重排。如丁醛质谱图（图 9-4）中有一强峰 $m/z$ 44（基峰），就是经过麦氏重排而产生的。



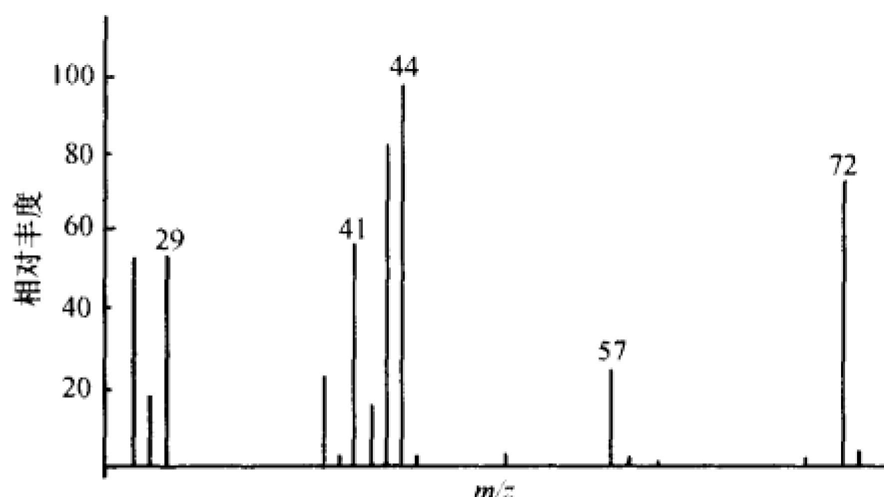



**图 9-4 丁醛质谱图**

练习题 9.2 化合物 A、B 的分子式均为 $C_5H_{10}O$。两者的 IR 谱图中，在 1720cm$^{-1}$ 附近都有一强吸收峰。它们的 $^1$H-NMR 谱数据如下（δ）:

A: 1.02(d，6H)　　2.12（s,3H），2.22（m，1H）;

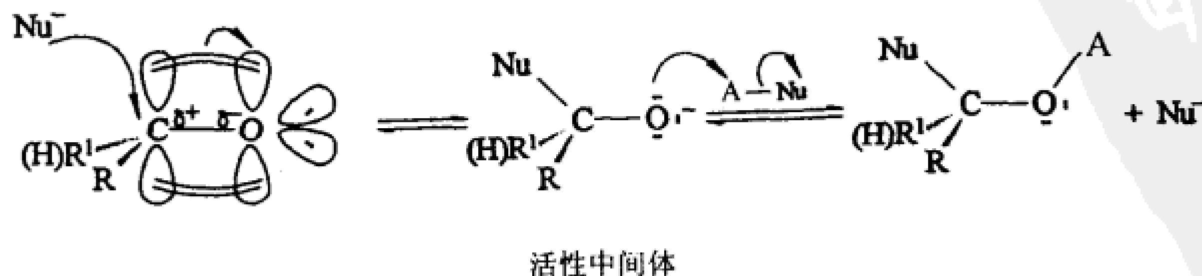
B: 1.05(t，6H)　　2.47（q,4H）　。 试推测 A、B 的结构。

## 三、化学反应

羰基是一个极性不饱和基团（碳带部分正电荷，氧带部分负电荷），因此容易和一些试剂发生加成反应。反应时，一般是，试剂中带负电荷的部分首先向羰基发动亲核进攻，结果是：试剂中带负电荷的部分加到羰基碳上；试剂中带正电荷的部分则加到羰基氧上。这一类反应称亲核性加成（Nucleophilic Addition）反应。这是醛、酮的很重要的一大类反应。醛、酮的另一类反应是羰基旁 α-活泼氢的反应。醛、酮的第三类反应是氧化还原反应。此外，醛、酮还有一些其它类型的反应。

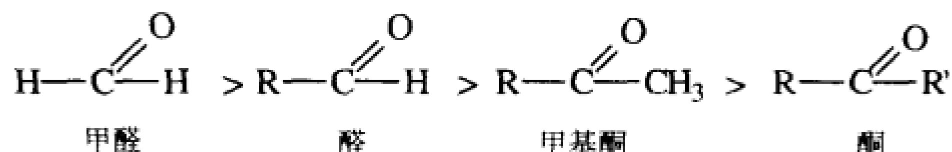
### （一）亲核性加成反应

醛、酮的亲核性加成反应，可用通式表示如下：




活性中间体

不同的醛、酮与同一种亲核试剂反应时，反应活性有差异。例如，在脂肪族醛、酮系列中反应活性次序是：

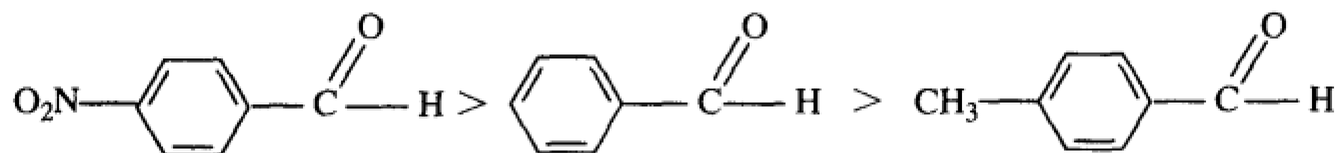


可从以下两个方面来理解上述活性次序。

（1）电性因素　因为烷基是给电子基，与羰基相连后，将降低羰基碳的正电性，因而不利于亲核加成反应。

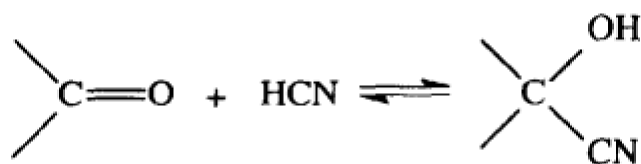
（2）立体因素　当烷基与羰基碳相连后，不仅降低了羰基碳的正电性，同时也增大了空间位阻，也不利于亲核加成反应的进行。

芳香醛、酮系列，主要考虑芳环上取代基的电性效应。芳环上的吸电子基，使羰基碳的正电性增加，活性增加；给电子基使羰基碳正电性降低，活性也就降低。例如：

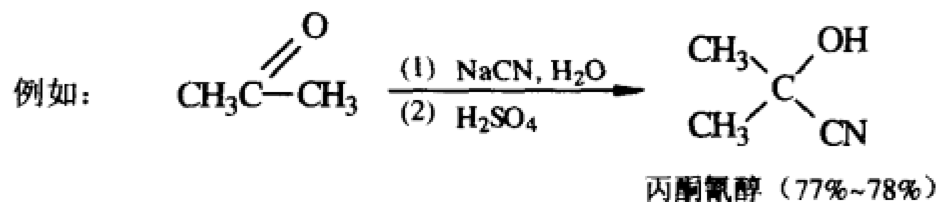


与醛、酮发生亲核加成反应的试剂种类很多，它们是一些含有极性很强的带负电性的碳、氧、硫、氮等元素的试剂，现分述如下。

1．加氢氰酸　醛、酮与氢氰酸加成生成 α-氰醇（又称 α-羟腈）。可用通式表示如下：



氰醇（cyanohydrin）

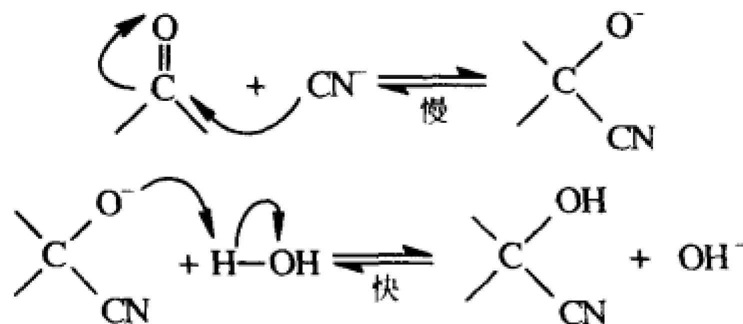


丙酮氰醇（77%~78%）

碱对醛、酮与氢氰酸的加成反应有很大的影响。例如，丙酮与氢氰酸反应，在 3~4 小时内只有一半原料起作用；若加一滴氢氧化钾溶液，则反应在几分钟内完成。加酸则使反应减慢。在大量酸存在下，放置几星期也不起反应。这是因为氢氰酸是一个弱酸，不易离解生成 $CN^-$。加酸，使 $CN^-$浓度更加降低；而加碱，则可增加 $CN^-$浓度。



这一现象也可说明，氢氰酸与醛、酮的加成反应中，进攻的亲核试剂实际上是带负电荷的 $CN^-$。加成过程可表示如下：



在上述机理中，第二步是质子转移反应。因此，第一步，即 $CN^-$对羰基的加成是反应速度决定步骤。所以，反应需要微量的碱，以提高 $CN^-$浓度，有利于亲核加成。

醛、酮与 HCN 的反应是可逆反应，加碱能使平衡迅速建立起来，起加速反应的作用，但并不能改变反应的平衡常数，平衡常数小于 1，则可以认为不发生反应。表 9-2 是一些醛、酮与 HCN 反应的平衡常数。

**表 9-2 某些醛、酮与 HCN 反应的平衡常数 *K***

| 化 合 物 | K | 化 合 物 | K |
|---|---|---|---|
| $CH_3CHO$ | 很大 | $CH_3COCH(CH_3)_2$ | 38 |
| $p$-$NO_2C_6H_4CHO$ | 1420 | $C_6H_5COCH_3$ | 0.8 |
| $C_6H_5CHO$ | 210 | $C_6H_5COC_6H_5$ | 很小 |

从表中所列数据看出，与前面讨论的醛、酮进行亲核加成反应的相对活性规律是一致的。例如：醛都能与 HCN 加成；而酮中，只有甲基酮能与 HCN 加成，其它酮因为平衡常数太小而不反应。

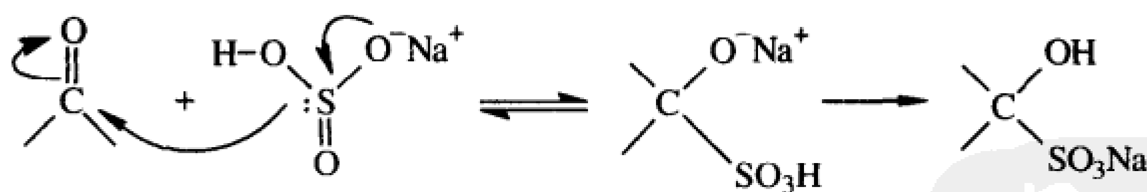
因此，醛、酮与 HCN 进行亲核加成反应的范围是：醛、脂肪族甲基酮和八个碳以下的环酮（八碳以下的环酮，由于成环，使羰基突出而具有较高活性）。但由于氢氰酸剧毒，挥发性又大，使用不便。实际工作中，常用氰化钾或氰化钠加无机酸来代替氢氰酸。形成氰醇的反应在合成上有一定的价值。因为氰基水解可转变成羧基，加成产物氰醇水解可制得 $\alpha$-羟基酸（第十一章六）；氰基还原可转变成氨基（第十三章三）。

2．加亚硫酸氢钠　醛、酮与饱和亚硫酸氢钠溶液（40%）反应，生成亚硫酸氢钠加成物。该加成物溶于水，但不溶于饱和亚硫酸氢钠溶液中，以白色晶体析出。



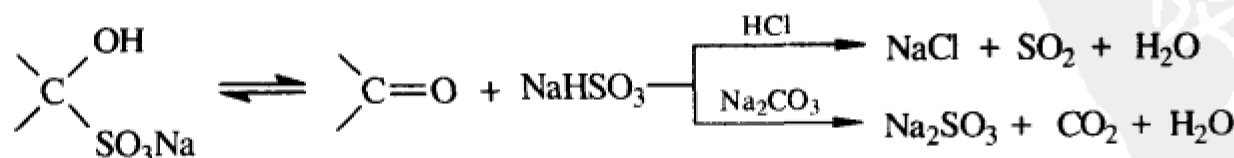

醛或酮的亚硫酸氢钠加成物

亚硫酸氢根负离子（$HSO_3^-$）中，由于硫的强亲核性，反应不需要用催化剂便可进行。

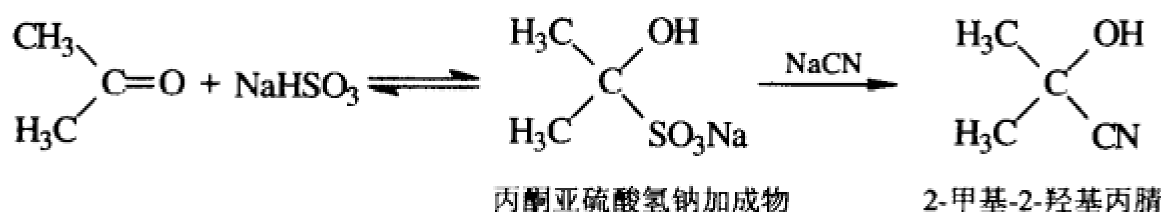



醛、脂肪族甲基酮和八碳以下的环酮可发生上述反应，因为反应前后有明显的现象变化，故可用于一些简单醛、酮的鉴别。

由于加成物用稀酸或稀碱处理，可分解成原来的醛、酮，故可用于醛、酮的分离、纯化。



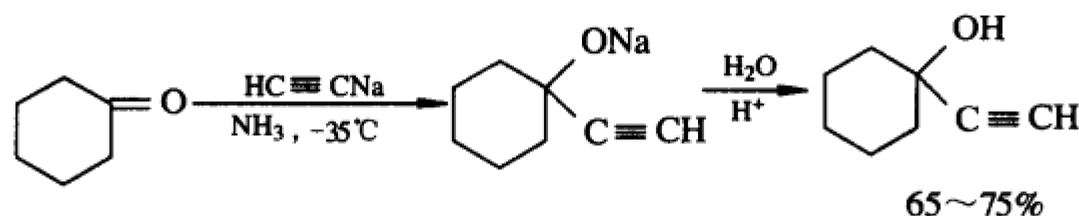

醛、酮与亚硫酸氢钠所生成的加成产物与氰化钠作用生成 $\alpha$-羟腈。这样可避免直接使用剧毒的 HCN。



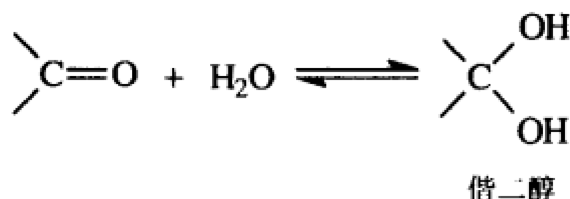

练习题 9.3 下列化合物中，哪些可以与亚硫酸氢钠发生反应？如果发生反应，哪一个最快？
（1）苯乙酮 （2）二苯酮 （3）环已酮 （4）丙醛

3. 加有机金属化合物

有机金属化合物中的碳金属（C—M）键是极性很强的键，与金属（M）相连的碳带负电荷或部分负电荷（如格氏试剂, 炔金属化合物等）可与醛、酮发生亲核加成反应。格氏试剂与醛、酮的加成物水解后可制得各种醇类，是醇的很重要的一种制备方法，已在第五章中有详细讨论，在此不重复。炔金属化合物（例如炔化钠、炔化钾等）与醛、酮的加成反应，可在有机分子中引入叁键。例如：



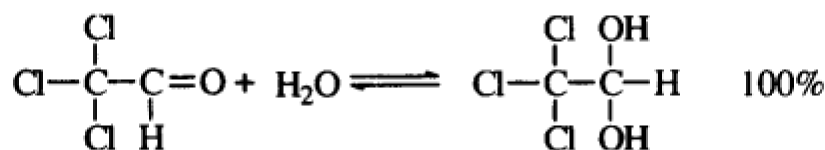

4. 加水 醛、酮与水加成形成水合物，称偕二醇（geminal diol）。



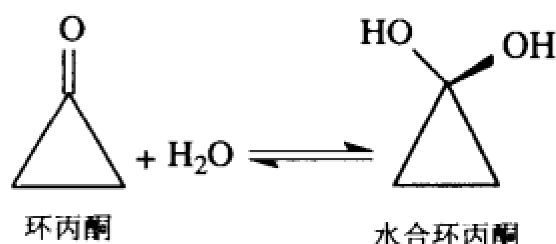

在一般条件下偕二醇是不稳定的，它们很容易脱水而生成醛、酮。因此，对于多数醛、酮，平衡偏向左边。个别的醛，例如甲醛，在水溶液中几乎全部以水合物形式存在，但分离过程中很容易失水。



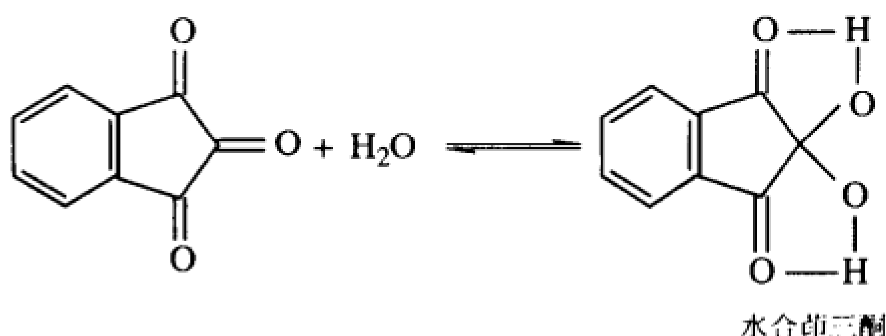
但是，羰基若与强的吸电子基团相连（如—COOH，—CHO，—COR，—$CCl_3$ 等)，使羰基碳接受亲核试剂进攻的能力增强，可以形成稳定的水合物。例如水合氯醛就是三氯乙醛的水合物，在水合氯醛的红外吸收光谱图中未观察到羰基吸收峰。



环丙酮分子的张力很大，转变成水合物后使张力有所下降，因此，室温时易生成水合物。

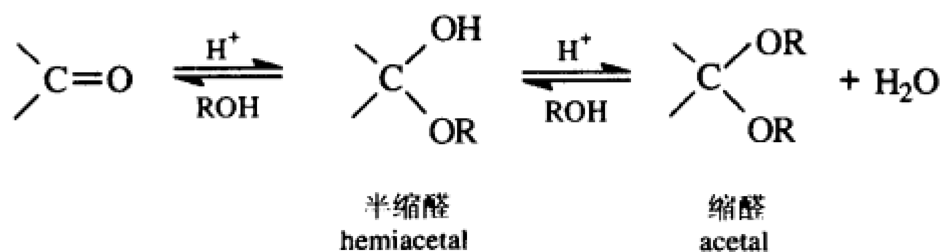



再如，茚三酮是一个不稳定的化合物（分子中三个带正电荷的碳连在一起，正电荷相互排斥，分子位能升高），但当中间的羰基形成水合物以后，电荷间的斥力减小，还能够形成分子内氢键，因此，平衡偏向水合物一边。

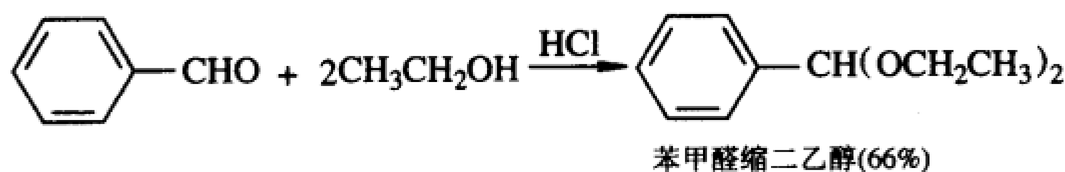



水合茚三酮是氨基酸和蛋白质分析中常用的试剂（第十六章四）。

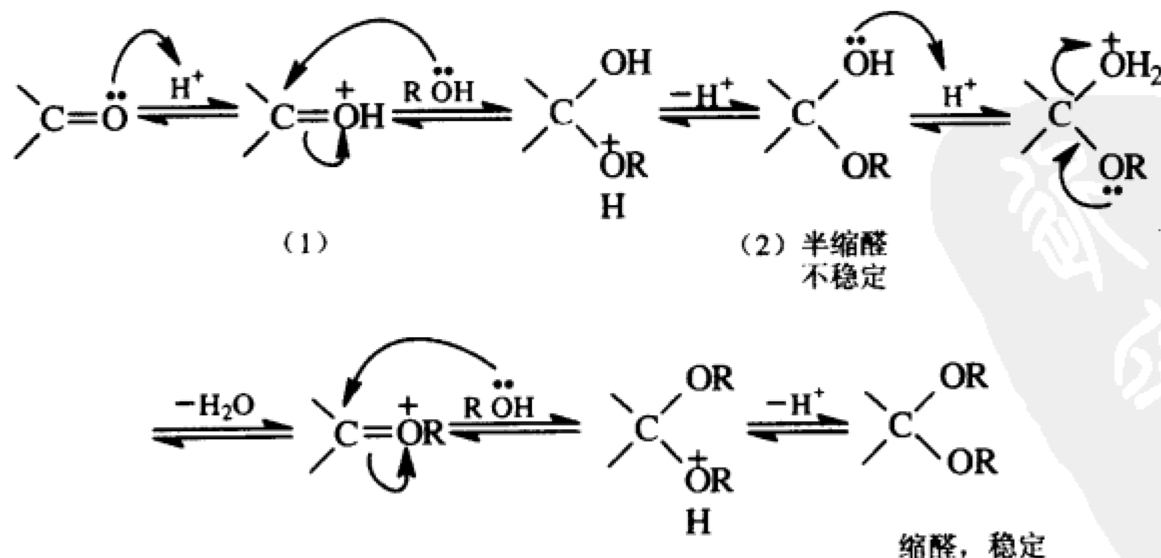
5．加醇　醛在酸性催化剂（如干燥氯化氢、对甲苯磺酸）存在下，先与一分子醇发生亲核加成，生成半缩醛（hemiacetal）。半缩醛不稳定，继续与一分子醇反应生成缩醛（acetal）。




例如：

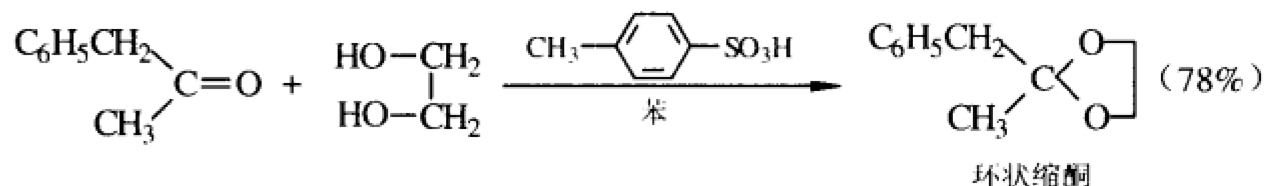



反应按以下机理进行：

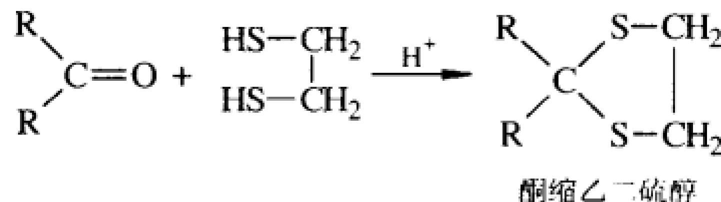



酮也可与醇作用生成半缩酮和缩酮。但在生成缩酮的反应中，平衡偏向于左边。若采用特

殊装置，除去反应中生成的水，可使平衡向右移动而制得缩酮。例如，酮与乙二醇在对甲苯磺酸催化下，用苯或甲苯做脱水剂，可得环状缩酮。

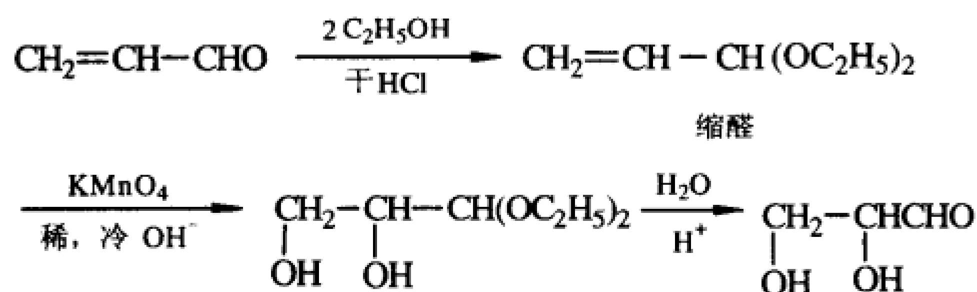



硫醇比相应的醇具有更强的亲核能力，乙二硫醇在室温下即可与酮反应生成缩硫酮。

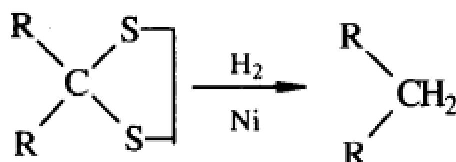



生成缩醛（酮）的反应是在酸（无水）催化下进行的，且反应是可逆的。因此，若有水（稀酸）存在，则缩醛（酮）又可分解成原来的醛（酮）。但缩醛（酮）对碱及氧化剂是稳定的。在有机合成中常利用此性质来保护羰基：先将醛（酮）制成缩醛（酮）再进行有关反应，待反应结束后，再用稀酸将缩醛、缩酮分解成醛、酮，达到保护羰基的目的。

例如，将 $CH_2$==CHCHO 转化成 $CH_2OHCHOHCHO$，如果直接用 $KMnO_4$ 氧化时，虽然双键可被氧化成邻二醇，但分子中的—CHO 也会被氧化。因此，可采用先将—CHO 做成缩醛后，再氧化。

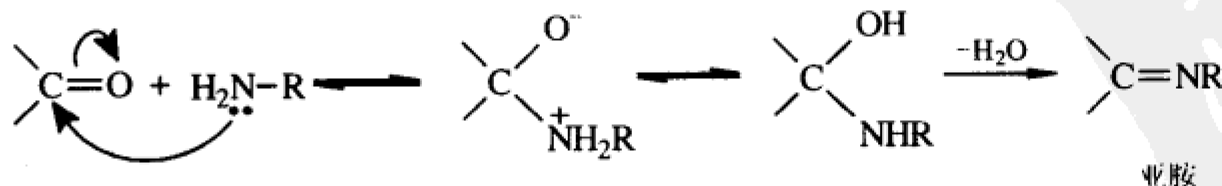



缩硫酮很难复原成酮（因此一般不用以保护羰基），但能被催化氢解，使羰基间接还原为亚甲基，在有机合成中也常被应用。

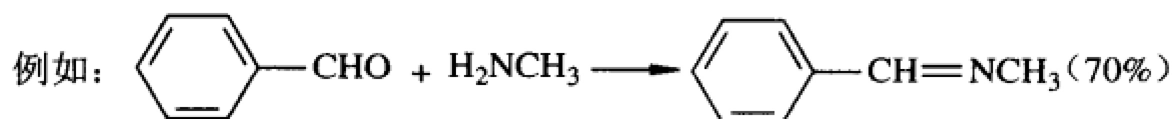



练习题 9.4　写出丙酮、苯甲醛与下列试剂反应的产物。
(1)$2C_2H_5OH$/干 HCl (2) ①$CH_3MgI$ / 无水乙醚　②$H_3O^+$　(3) ① $CH_3C≡CNa$　②$H_2O/H^+$

6. 加伯胺及氨的衍生物　醛、酮与伯胺发生亲核加成反应，加成产物不稳定，很易失水生成亚胺，又称西佛碱（Schiff's base）。

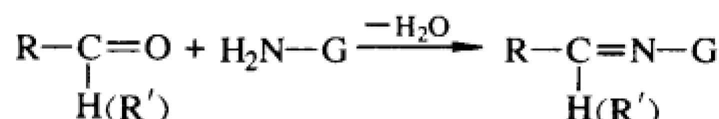


可以看出，反应经历了加成-消除过程。由芳醛、酮与伯胺形成的西佛碱较稳定，可分离出来。

例如：

西佛碱经稀酸水解可恢复成芳醛和伯胺，故可利用此反应来保护醛基。西佛碱还原可制得仲胺，详见第十三章。

氨的多种衍生物（可用通式 $H_2N—G$ 表示）与醛、酮发生亲核加成反应，失水（消除）后形成含有碳氮双键的化合物。可用通式简单表示如下：

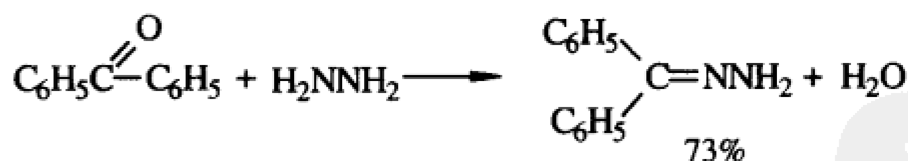


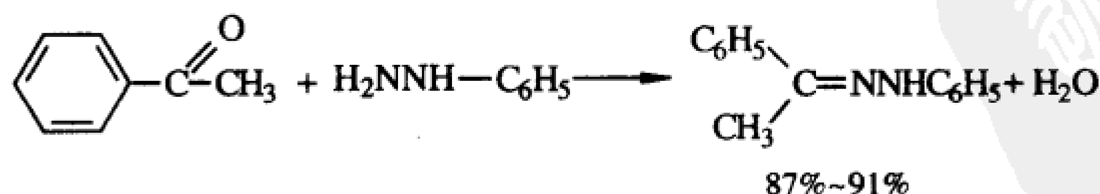
一些常用氨的衍生物及其与醛、酮加成产物的名称如下所示：

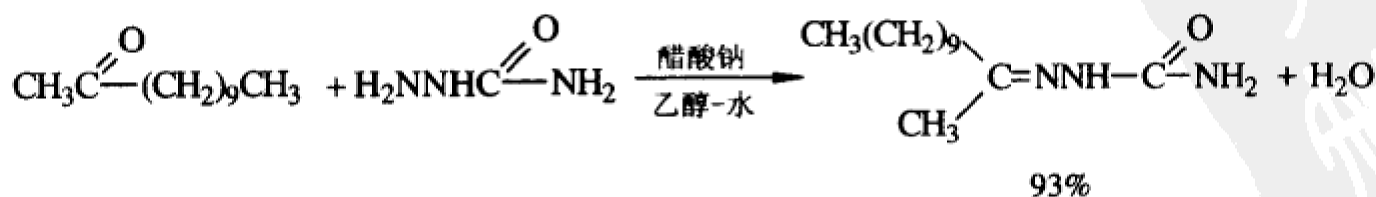
| 试剂 | 产物 |
| --- | --- |
| $H_2N—G$ | $\rangle C=N—G$ |
| $H_2N—OH$ 羟胺 (hydroxylamine) | $\rangle C=N—OH$ 肟 (oxime) |
| $H_2N—NH_2$ 肼 (hydrazine) | $\rangle C=N—NH_2$ 腙 (hydrazone) |
| $H_2N—NHC_6H_5$ 苯肼 (phenylhydrazine) | $\rangle C=N—NHC_6H_5$ 苯腙 (phenylhydrazone) |
| $H_2N—NHCONH_2$ 氨基脲 (semicarbazide) | $\rangle C=N—NHCONH_2$ 缩氨脲 (semicarbazone) |

以下是几个实例：



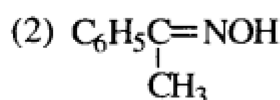
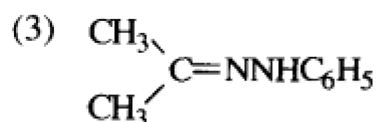






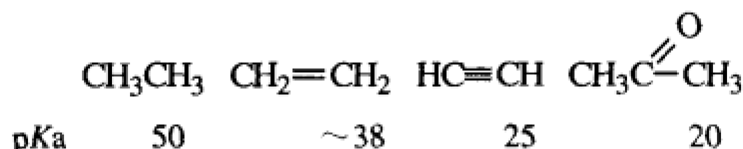
氨的衍生物与醛、酮反应后的产物肟、腙、苯腙、缩氨脲等都是很好的结晶，并具有一定的熔点，因此，可用于鉴别醛、酮。这些试剂专称为羰基试剂。此外，上述加成反应的产物进行酸性水解，又可恢复成原来的醛、酮。因此，上述反应还可用于醛、酮的提纯。可先将醛、酮与羰基试剂作用，所得加成产物经纯化后，再进行酸性水解，恢复成原来的醛、酮而达到纯化的目的。

练习题 9.5　命名下列化合物

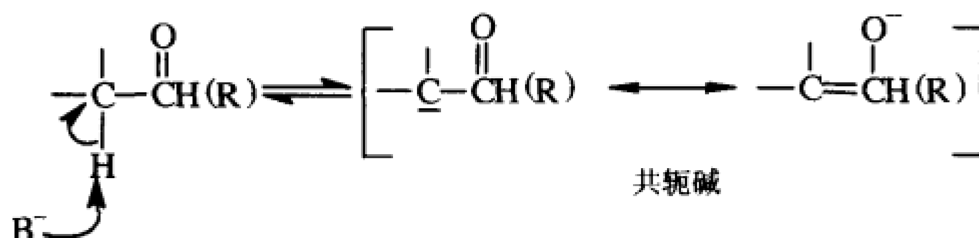
(1) 　(2) 　(3) 

（二）*α*-活泼氢引起的反应

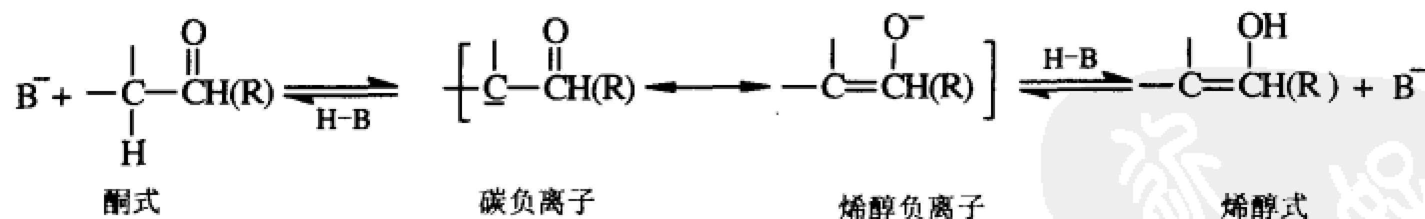
从以前的学习中知道，烯烃中，烯键旁的 *α*-H 受双键的影响有一定的活泼性。而在醛、酮中，受羰基的影响，其 *α*-H 也表现出相当的活性。从以下的 p*K*a 值可以看出，醛、酮 *α*-H 的酸性比末端炔氢的酸性还强。



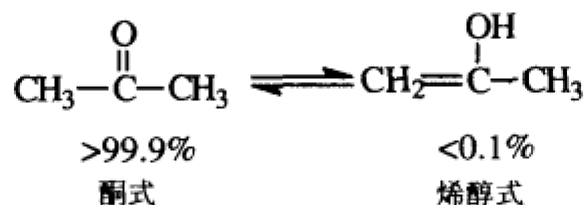
这是因为醛、酮的 *α*-H 解离后生成的共轭碱中，负电荷可分散在氧原子和 *α*-碳原子上而得到稳定。



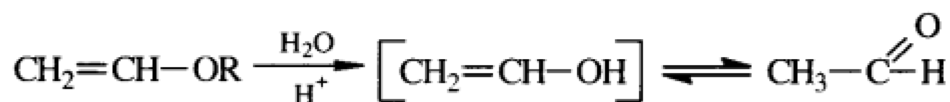
质子再与共轭碱（负离子）结合时，若与氧结合则生成烯醇（烯醇式）；若与 *α*-碳结合，则生成原来的醛、酮（酮式）。（酮式和烯醇的互变现象在第七章碳碳叁键的反应中就已初步介绍过）。



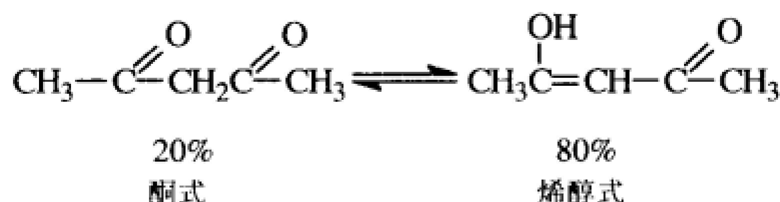
在一般条件下，对大多数简单的醛、酮来说，由于酮式的能量比烯醇式低 46~59 kJ/mol（因为碳氧双键的键能比碳碳双键的键能大），所以酮——烯醇式平衡偏向于酮式一边，在平衡混合物中，酮式占绝对优势。例如：



再如，乙烯基醚的水解反应，首先生成烯醇，再互变成更稳定的酮式结构。



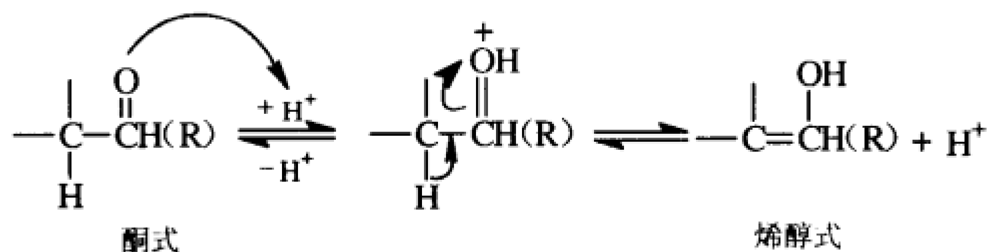
但是有些化合物，烯醇式是主要的，例如：



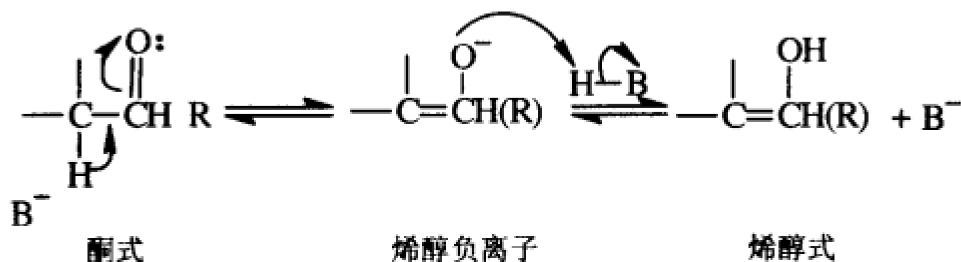

影响酮式、烯醇式在互变平衡体系中含量的因素将在第十二章五中讨论。

酮式和烯醇式互变可被酸或碱催化。

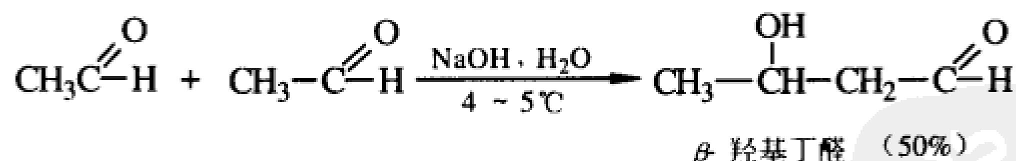
酸催化：




碱催化：

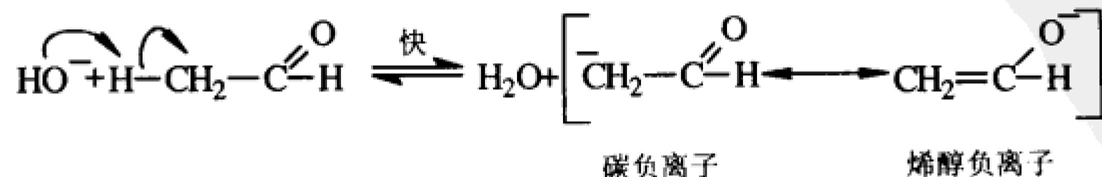


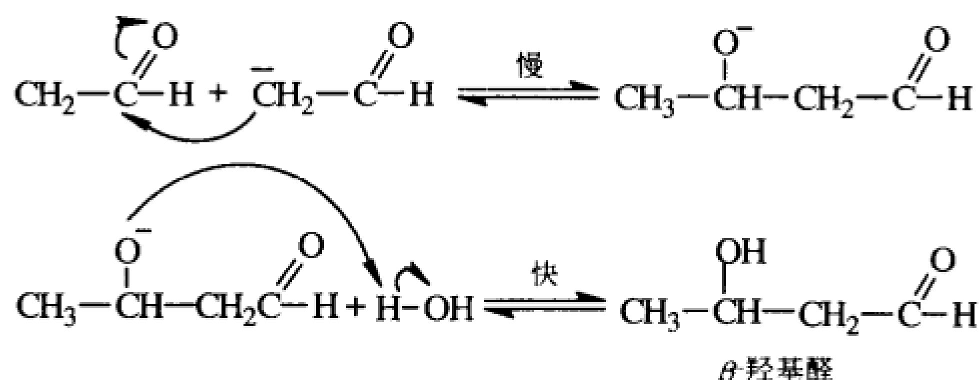

1．羟醛缩合　两分子含有 α-氢的醛在酸或碱的催化下（最常用的是稀碱），相互结合形成 β-羟基醛的反应称羟醛缩合反应（aldol condensation）。例如：两分子乙醛在稀碱存在下缩合生成 β-羟基丁醛。



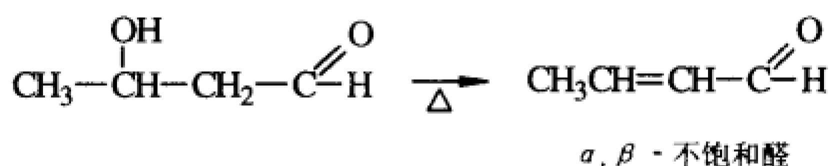

羟醛缩合反应按以下机理进行（以乙醛在稀碱催化下的缩合为例）：

一分子乙醛在稀碱作用下形成负离子，它是烯醇负离子和碳负离子的共振杂化体（本书为简明起见，以下凡涉及烯醇负离子的反应，均以碳负离子表示），可作为亲核试剂对另一分子醛的羰基碳进行亲核加成；生成物氧负离子再接受一个质子生成 β-羟基醛。

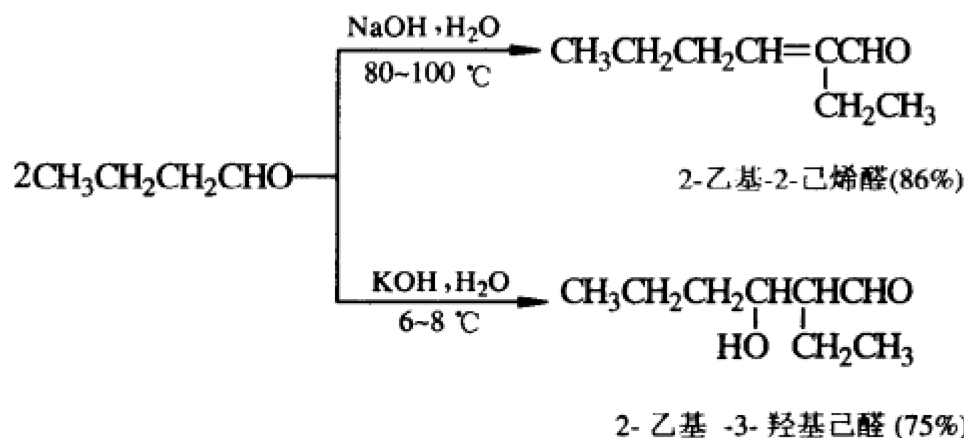




$\beta$-羟基醛在加热时容易脱水生成 $\alpha,\beta$-不饱和醛。

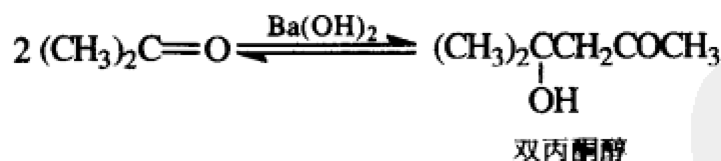


因此，若要制备成 $\alpha,\beta$-不饱和醛，则在较高温度下反应。若要制备 $\beta$-羟基醛，可控制反应温度。例如：



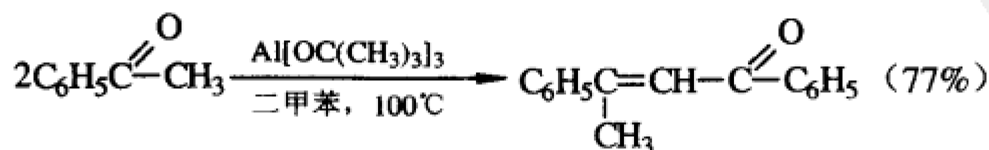
可见，羟醛缩合反应是制备 $\alpha,\beta$-不饱和羰基化合物的一类重要方法。常用的碱性催化剂除氢氧化钠（钾）外，还有叔丁醇铝、醇钠等。

含有 $\alpha$ 氢的酮在稀碱作用下，也可发生羟酮缩合反应，但反应的平衡偏向于反应物一边。例如：丙酮在氢氧化钡催化下的羟酮缩合反应，在 20℃时，平衡混合物中只含有 5%左右的缩合产物。

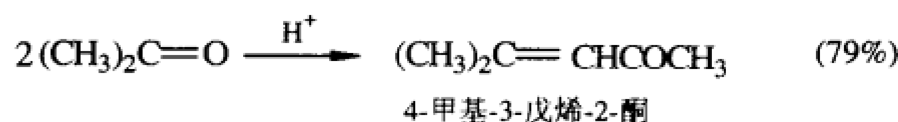


如果使反应在索氏（Soxhlet）提取器中进行，使缩合产物不断地离开平衡体系，产率可达 70%左右。

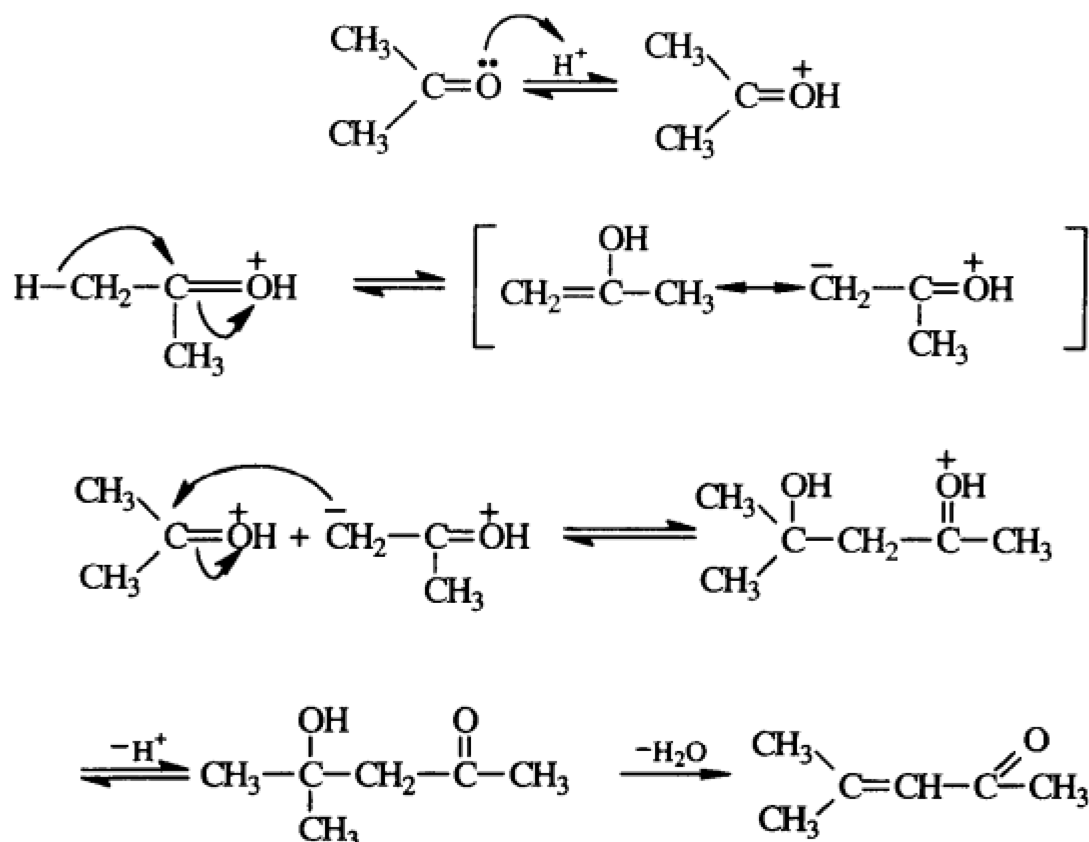
促进羟酮缩合反应进行的另一个方法是用叔丁醇铝（aluminum tri-tert-butoxide）作催化剂，并提高反应温度。例如：



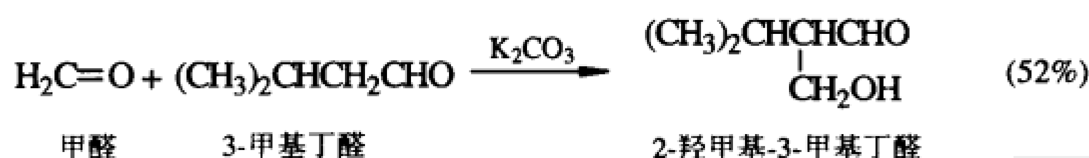
在酸性催化剂（例如酸型离子交换树脂）存在下，丙酮可缩合先生成双丙酮醇，然后迅速脱水生成 $\alpha,\beta$-不饱和酮，使平衡向右移动，缩合可进行到底。



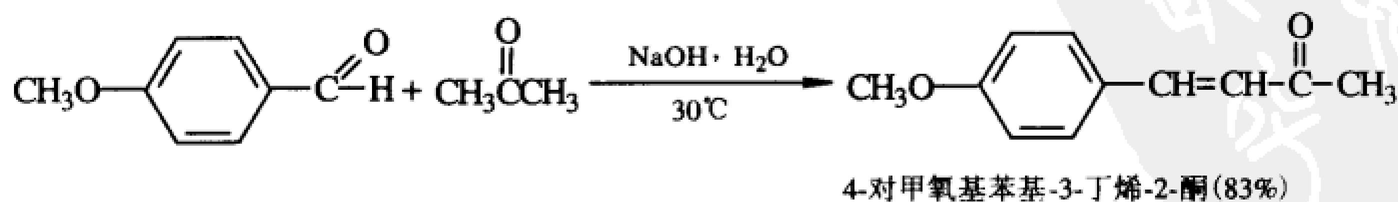

酸催化机理如下所示：



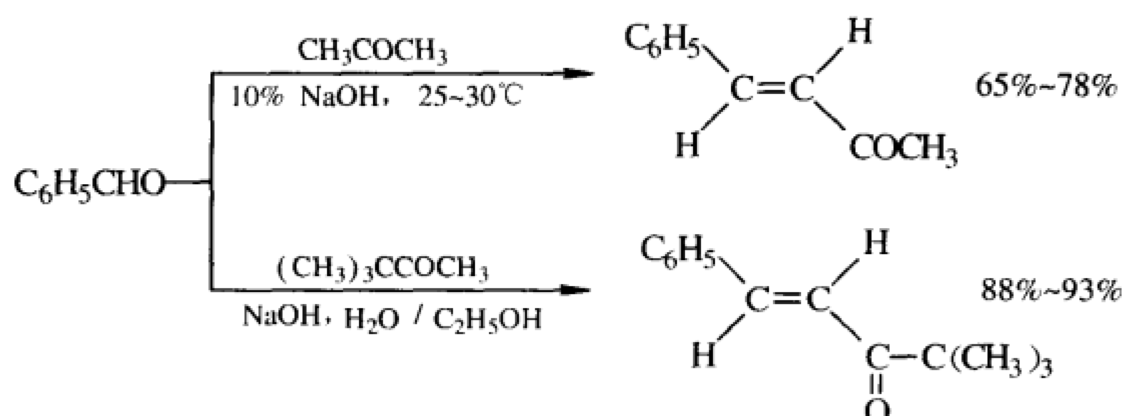
2. 交叉羟醛缩合　两种不同的含有 $\alpha$-氢的醛或酮之间进行羟醛缩合反应，可生成四种不同的缩合产物，由于分离困难，所以实用意义不大。但若选用一个含 $\alpha$-氢的醛或酮（提供烯醇负离子）和一个不含有 $\alpha$-氢的醛（提供羰基），进行交叉羟醛缩合（crossed aldol condensation）反应，产物较单一，例如：




由芳香醛（提供羰基）和含有 $\alpha$-氢的脂肪醛或酮（提供烯醇负离子）进行交叉羟醛缩合生成 $\alpha,\beta$-不饱和醛或酮的反应专称克莱森-许密特（Claisen-Schmidt）反应。例如：

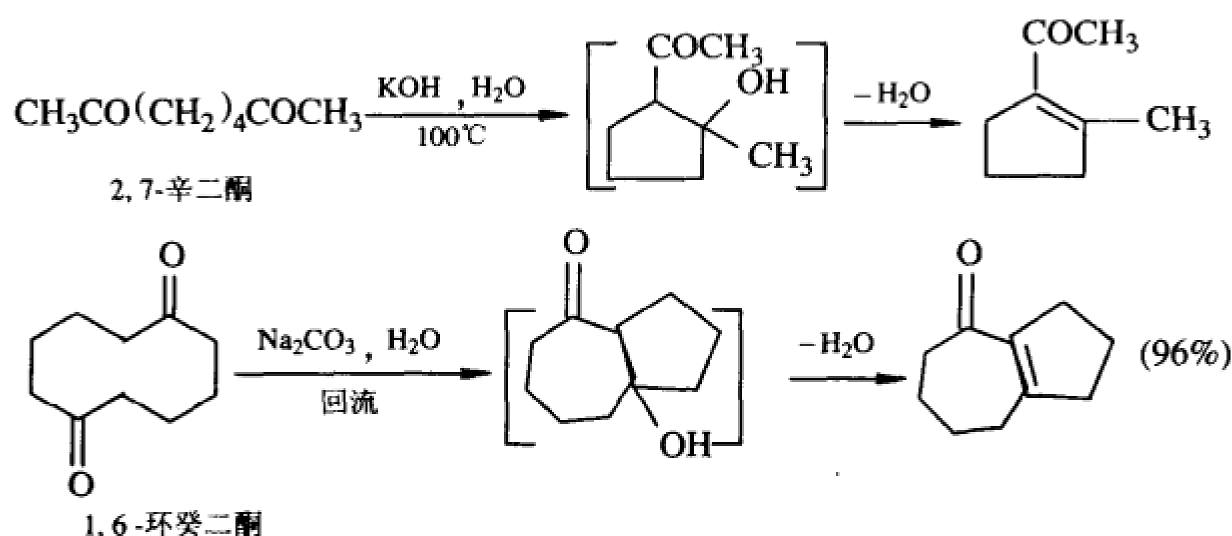



克莱森-许密特反应第一步生成的 $\beta$-羟基醛，由于其羟基同时受羰基和苯基的作用，极易发生失水反应，且在生成的产物中，因双键和芳环、羰基形成了一个大的共轭体系而稳定。例如：

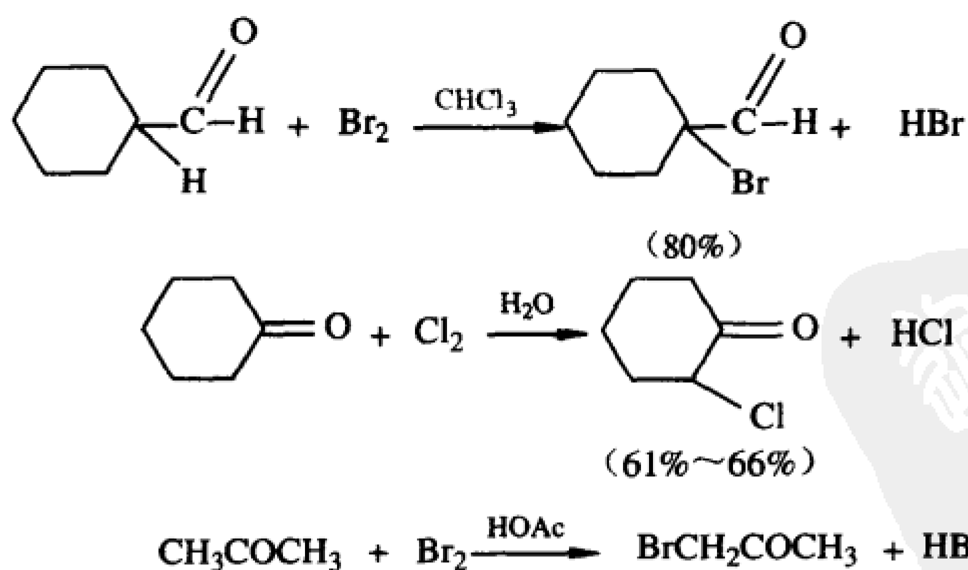


上述反应产物中带羰基的基团总是和另一大基团处于反式。

3. 分子内的羟醛缩合　羟醛缩合反应不仅可在分子间进行，二羰基化合物还可发生分子内的羟醛缩合（Intramolecular aldol condensation）反应，生成环状化合物。这是合成含 5～7 元环状化合物的方法。例如：



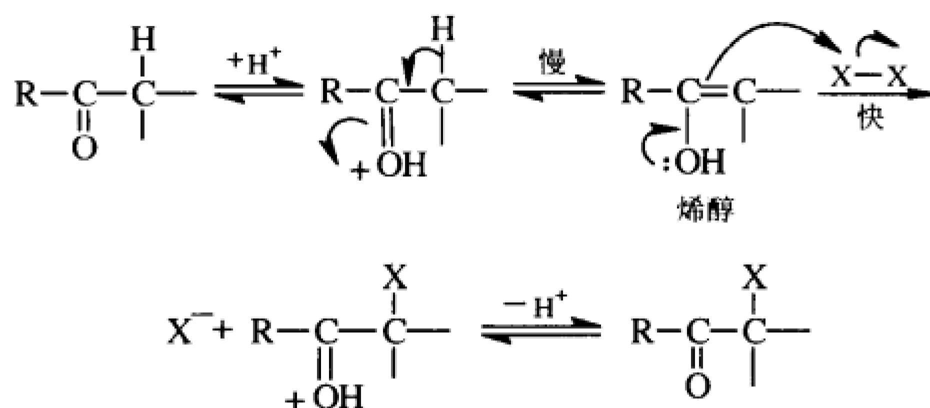
4. 卤代反应和卤仿反应　醛、酮与卤素反应，其 α-氢可被卤素取代，例如：



$$CH_3COCH_3 + Br_2 \xrightarrow{HOAc} BrCH_2COCH_3 + HBr$$

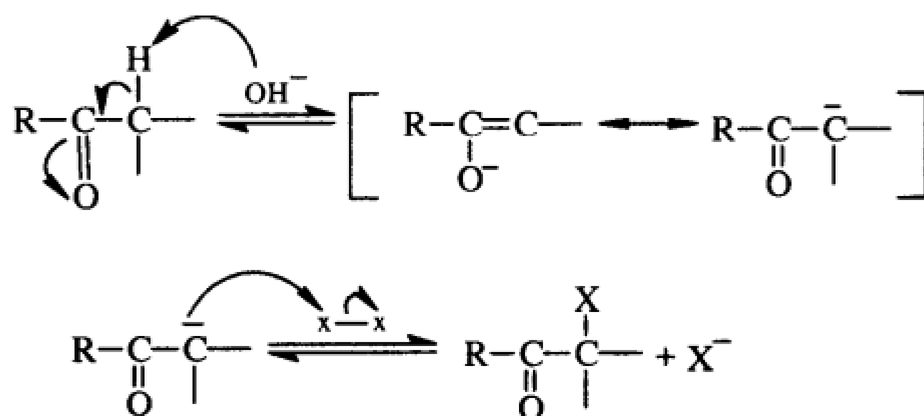
卤代反应（Halogenation）的溶剂，除上述例子中提到的氯仿、水、醋酸外，乙醚也常用。卤代反应可被酸或碱催化。

酸催化的卤代反应是通过烯醇进行的：



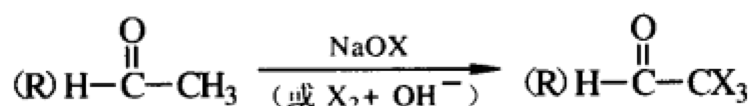

实验表明：烯醇的生成是反应速度决定步骤。当引入一个卤原子后，由于卤原子的吸电子效应，使羰基氧上电子云密度降低，再质子化形成烯醇比未卤代前困难一些，因此，小心控制反应条件，酸催化下的卤代反应可停留在一卤代阶段。

碱催化的卤代反应是通过烯醇负离子进行的：

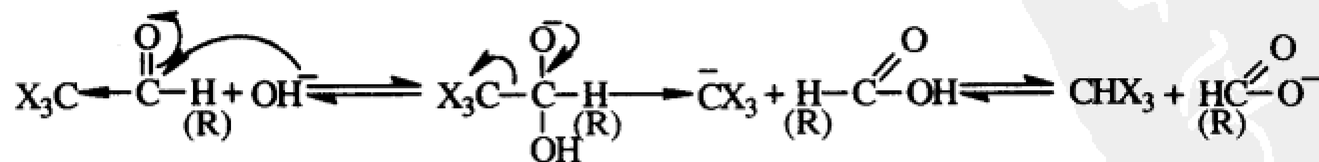


由于卤原子的吸电子效应，使 α-卤代醛、酮中 α-氢的酸性比未卤代前增强。这样，第二个氢被卤代的速度比未被取代前要快；α-二卤代醛、酮卤代速度更快。因此，反应难以停留在一卤代阶段，易生成多卤代产物。

乙醛、甲基酮与次卤酸盐反应（相当于在碱性溶液中卤代），三个 α 氢原子都被卤原子取代



在生成的三卤代物分子中，三个卤原子的吸电子作用，增强了羰基碳的正电性，在反应条件下，极易遭受 $OH^-$的进攻，进而使 C—C 键断裂，生成三卤甲烷（又称卤仿）和羧酸盐。



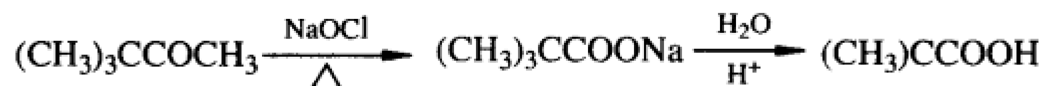
碘仿为有特殊臭味的黄色固体，不溶于反应液中，且反应进行很快，因此可用作乙醛、甲基酮化合物的定性鉴别反应。由于乙醇和 α-碳原子上连有甲基的仲醇，可被次卤酸盐氧化成相应的羰基化合物。

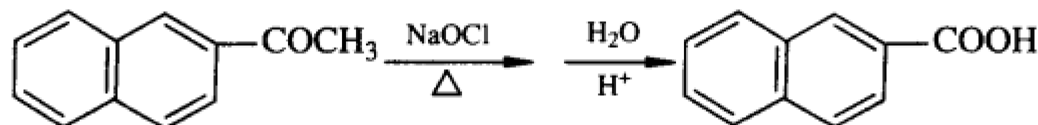


乙醇，α-碳上连有甲基的仲醇　　　　乙醛，甲基酮

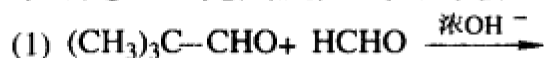
故卤仿反应也可用于该种类型醇的定性鉴别。

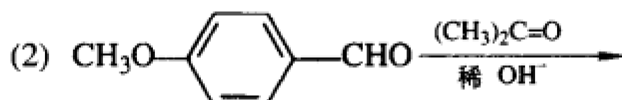
此外，在有机合成中，卤仿反应（Haloform reaction）还可用来将甲基酮转变成少一个碳的羧酸。此时一般使用较便宜的次氯酸盐。

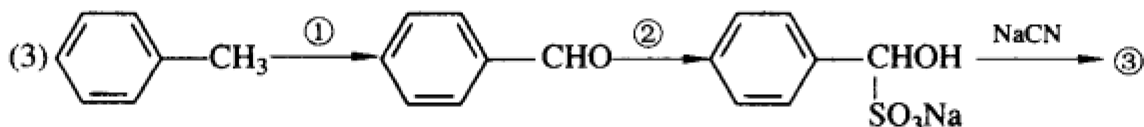


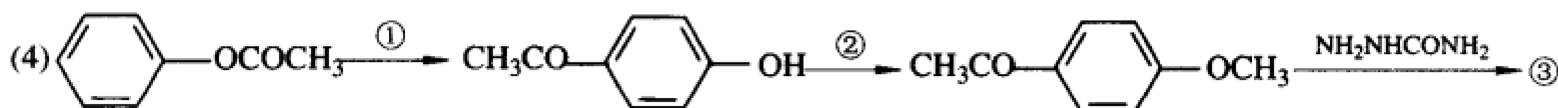


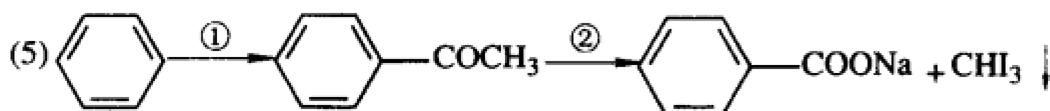
练习题 9.6 完成反应式（写出主要产物或试剂）



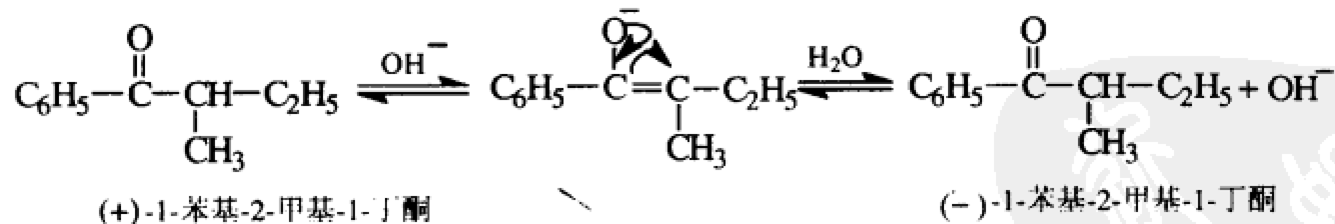








5．外消旋化　羰基的 α-碳原子为手性碳时（且 α-碳上有氢），可通过烯醇负离子而发生外消旋化（racemization），酸或碱可催化。例如：旋光的 1-苯基-2-甲基-1-丁酮（1）保存时（有碱存在），发生外消旋化。



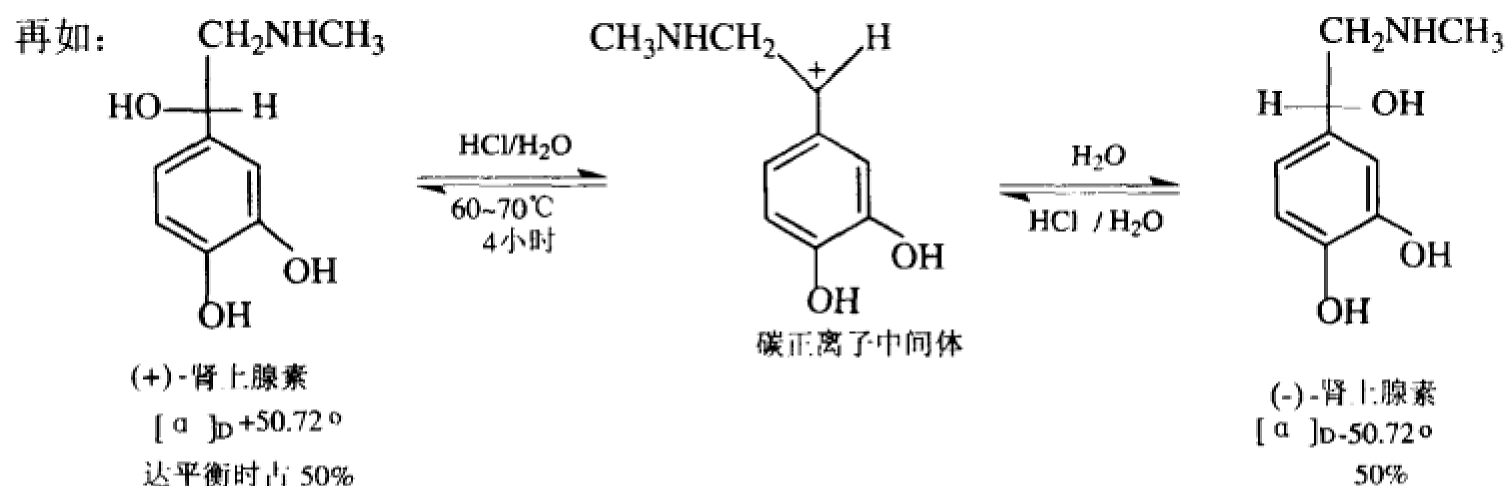
(+)-1-苯基-2-甲基-1-丁酮　　　　(−)-1-苯基-2-甲基-1-丁酮

当酮手性碳原子在羰基的 β-位时，在酮-烯醇互变中，未涉及与手性碳相连的键的断裂，该碳原子构型不会发生转化（见第三章九），故酮-烯醇互变不会引起外消旋化。例如：



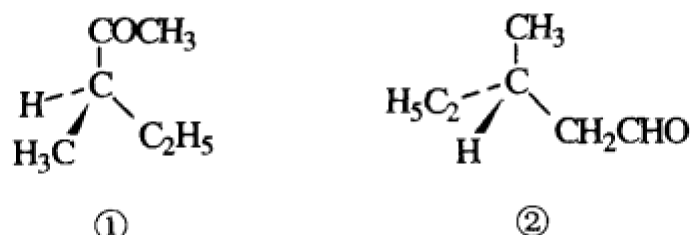
旋光的（+）-肾上腺素在 HCl ($H_2O$)中，60~70℃加热 4 小时，发生外消旋化：

再如：




（+）-1-苯基-2-甲基-1-酮和（+）-肾上腺素的外旋化，都是由于原手性碳子上断裂了一个键分别变成了具平面结构的烯醇和碳正离子。当它们再与 $H_2O$ 结合时，$H_2O$ 从平面两边进攻的机会均等，即生成两种对映异构体的机会均等。因此，旋光度不断降低，达到平衡时，两种异构体各占 50%，得到无旋光性的外消旋体。

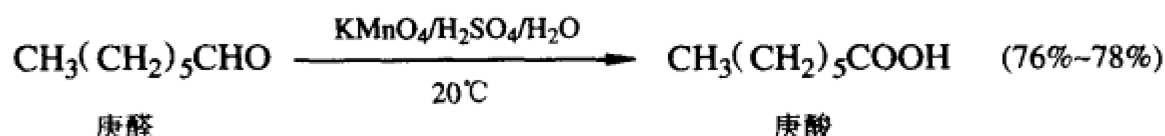
练习题 9.7 化合物①和②都有光学活性，分别加稀碱溶液放置，试问它们是否都发生外消旋化？



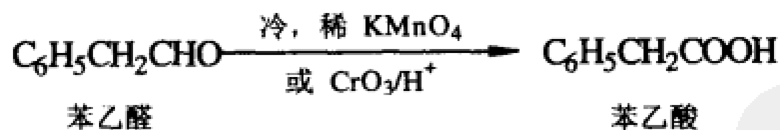

**（三）氧化和还原反应**

1．氧化反应（Oxidation reaction）

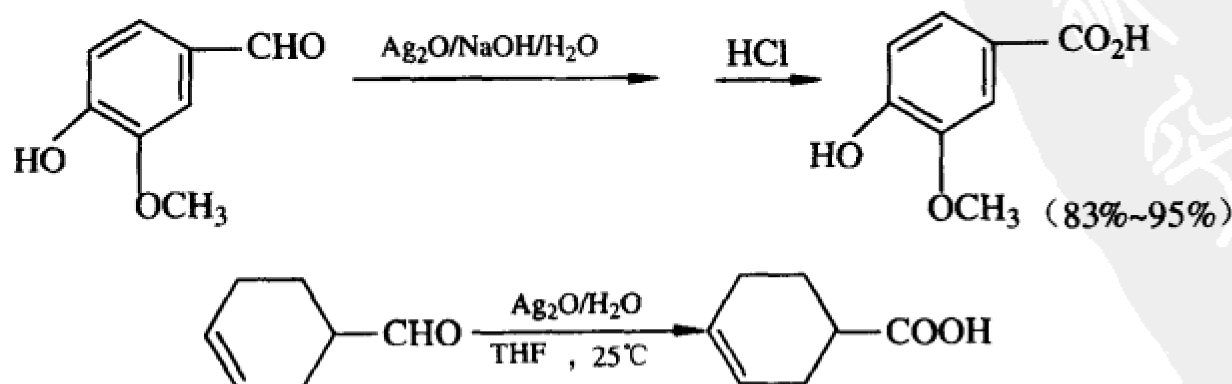
（1）醛的氧化：用高锰酸钾、重铬酸钠等氧化剂氧化时，醛被氧化成羧酸。




醛基在芳环侧链上时，氧化反应的条件不能激烈，否则芳环侧链断裂成苯甲酸。




氧化银是一种温和氧化剂，可使醛氧化成酸，分子中的双键等可不受影响。例如：

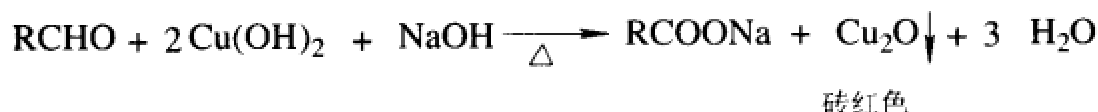


醛还可被弱氧化剂如杜伦（Tollens）试剂（硝酸银的氨溶液）、斐林（Fehling）试剂（硫酸酮与酒石酸钾钠的碱溶液）氧化成羧酸。

醛用杜伦试剂氧化时，醛氧化成羧酸，银离子被还原成金属银。当反应器壁光滑洁净时，银沉淀在试管壁上形成银镜，称银镜反应。

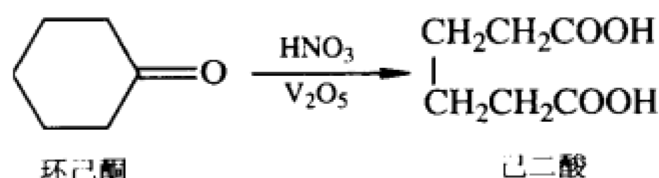


醛用斐林试剂氧化时，醛氧化成羧酸，而铜离子被还原成砖红色的氧化亚铜沉淀析出。



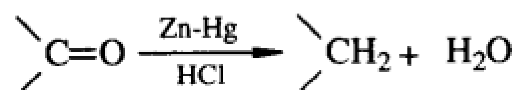
（2）酮的氧化：酮不被杜伦试剂和斐林试剂氧化，所以，上述两试剂可作为区别醛和酮的鉴别试剂。

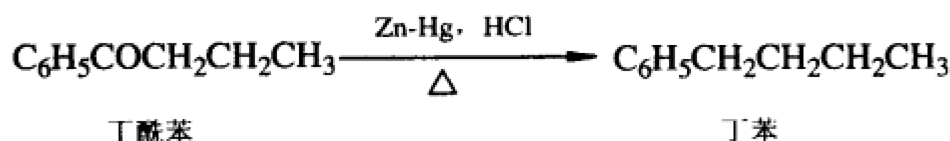
酮若用 $KMnO_4$、硝酸等强氧化剂在剧烈的条件下氧化时，可发生碳链断裂，断裂发生在羰基碳与 $\alpha$ 碳处，生成多种羧酸的混合物，因此无制备价值。但是环酮氧化生成二元酸，如果环酮的结构对称，则只得一种产物，可用于制备。例如工业上采用环己酮氧化制备己二酸。



2．还原反应（reductive reaction）

（1）羰基还原成亚甲基：醛、酮与锌汞齐和浓盐酸回流反应，羰基被还原成亚甲基，称克莱门森（Clemmensen）还原法。



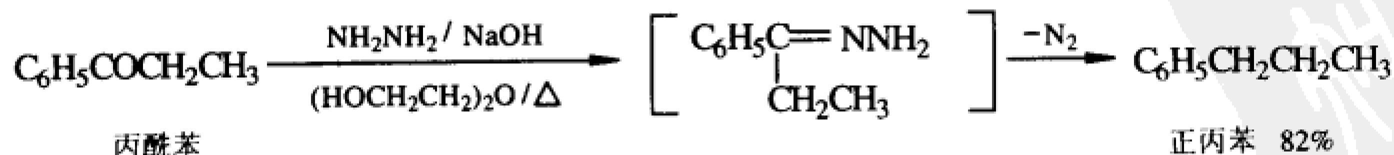


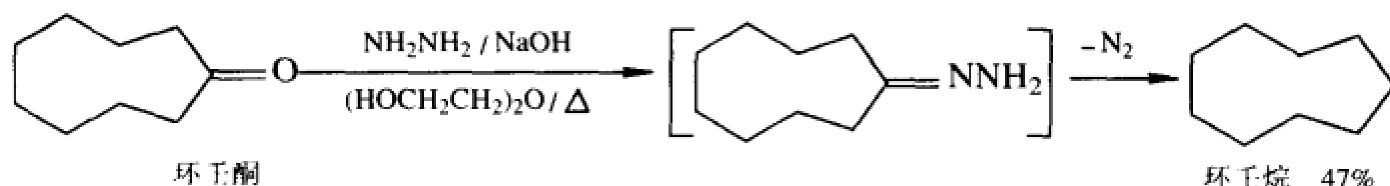
该法只适用于对酸稳定的化合物，芳酮用此法还原产率较好。

对酸不稳定的化合物，可采用乌尔夫-凯惜钠 (Wolff- Kishner)还原法将羰基还原成亚甲基。该法原系将醛、酮与肼和金属钠（钾）在高压釜中或封管中加热（约 200℃）反应。醛、酮先与肼生成腙，再放出氮气而生成烃：



由于反应温度高，又要在高压釜中进行，操作不方便。后来我国化学家黄鸣龙对此法进行了改进。用氢氧化钾代替金属钾，用肼的水溶液代替无水肼，并加入一高沸点溶剂如二缩乙二醇（$HOCH_2CH_2$）$_2O$，一起回流反应，反应可在常压下进行，操作方便，便于工业上推广使用。改进后的乌尔夫-凯惜钠还原法称乌尔夫-凯惜钠-黄鸣龙(Wolff- Kishner-Huang Minglong)还原法，简称黄鸣龙还原法。






现又进一步改进，用二甲亚砜（DMSO）作溶剂，使反应温度降低，更适合于工业化生产。

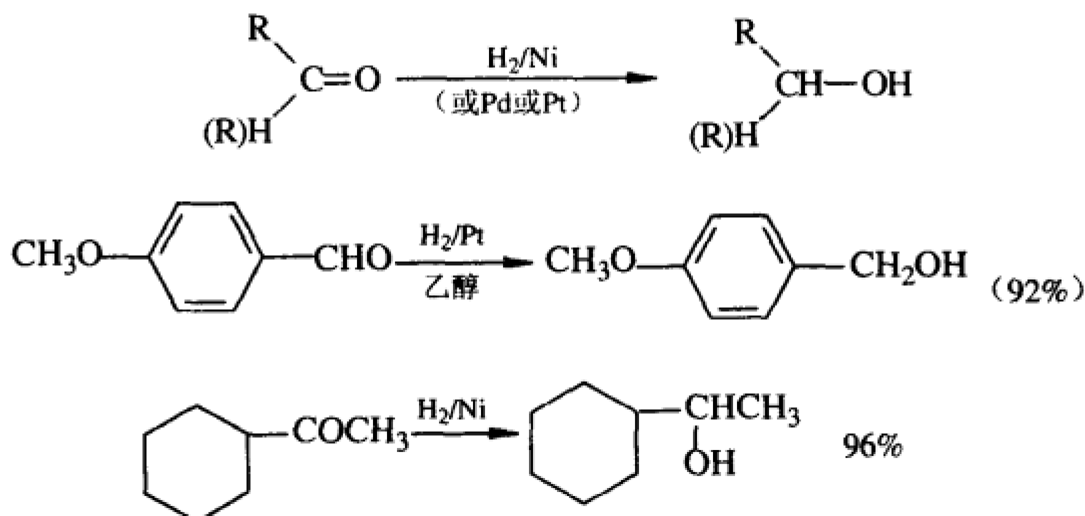
**黄鸣龙(Huang Minglong)**（1898-1979） 黄鸣龙早年赴瑞士和德国留学,1924 年获德国柏林大学博士学位。二十世纪 30-40 年代曾在德、英、美等国从事科研工作。.在中国抗日战争期间,黄鸣龙留在中国继续他的研究工作,并在他的论文脚注中证实了当时中国科学家工作的困难。

黄鸣龙改良法是他 1946 年在美国哈佛大学工作时，创造性地改进前人的方法所取得的成果。这是第一个以中国人的名字来命名的有机化学人名反应。该法在国际上得到广泛的应用，并写入各国有机化学教科书中。

新中国成立后，他于 1952 年 10 月回国，积极开展甾体植物资源调查和甾体激素的合成以及有关反应的研究，并开展甾体化合物的工业生产方法的研究工作。他对我国口服避孕药的研究工作作出了极大的贡献。

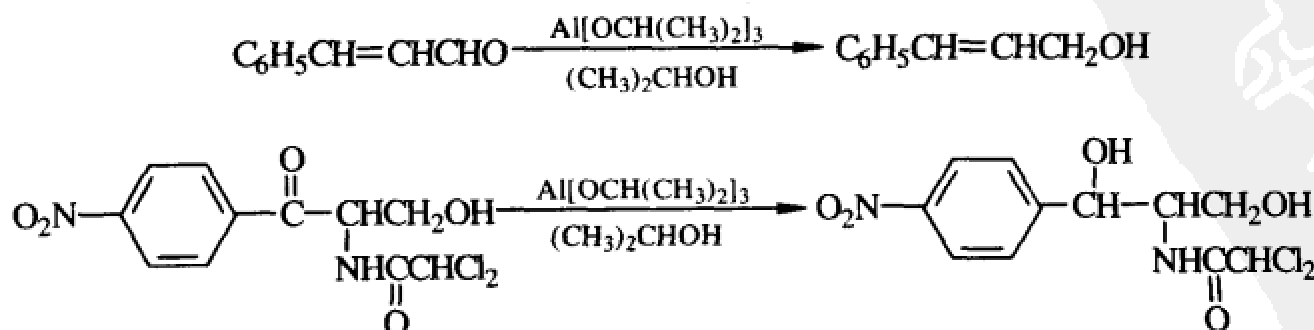
（2）羰基还原成醇羟基：羰基还可被还原成醇羟基，可采用催化氢化法，也可采用化学还原剂。

1）催化氢化：醛、酮在铂、钯、镍等催化剂存在下，可被还原成相应的伯醇和仲醇。

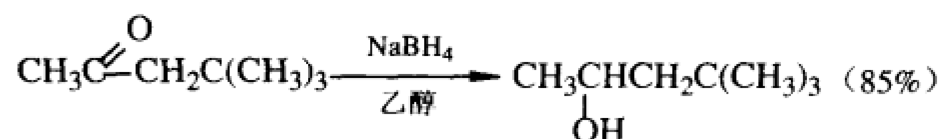


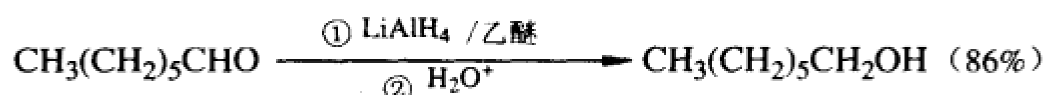

分子中的其它不饱和官能团（双键、叁键、硝基、氰基等），在此反应条件下都可被还原。

2）麦尔外因-彭杜尔夫还原：异丙醇铝可选择性地将羰基还原成醇羟基，分子中其它不饱和基团不受影响。此还原反应专称麦尔外因-彭杜尔夫（Meerwein-Ponndorf）还原，是欧芬脑尔（Oppenauer）氧化的逆反应。例如：

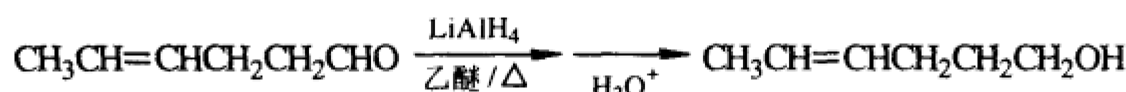


3）用金属氢化物还原：醛、酮用金属氢化物，如氢化锂铝（Lithium aluminum hydride, $LiAlH_4$）、硼氢化钠（Sodium borohydride, $NaBH_4$）还原时，羰基被还原成醇羟基，例如：



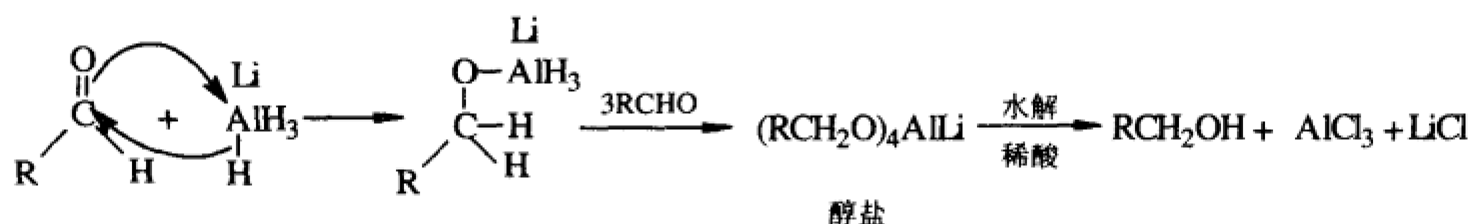


用金属氢化物还原醛酮时，分子中的烯键可不被还原。例如：



$LiAlH_4$极易水解，反应要在无水条件下进行。$NaBH_4$与水、质子性溶剂作用较慢，使用比较方便，但其还原能力比$LiAlH_4$弱。

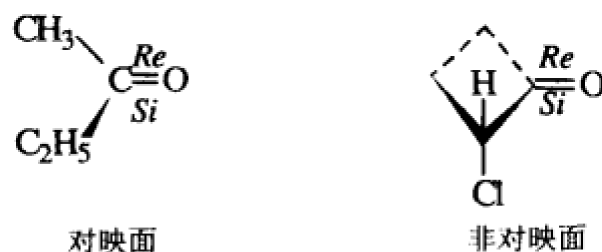
这类还原的本质是氢负离子作为亲核试剂与羰基进行亲核加成，形成醇盐；后者再进行水解而得到醇。以$LiAlH_4$为例：



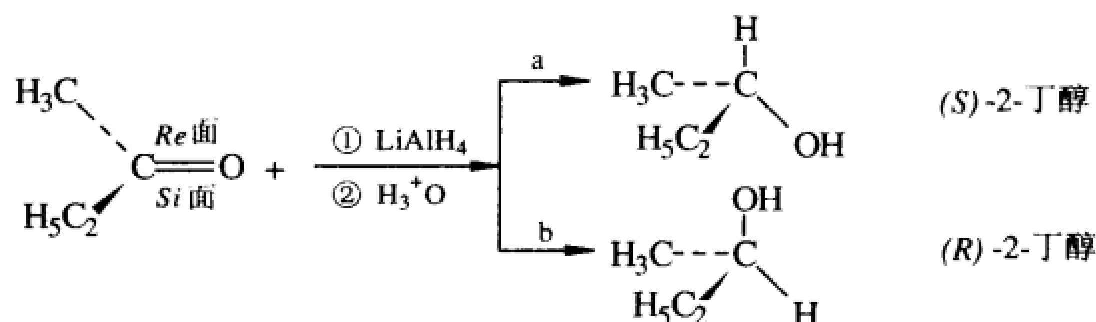
2-丁酮分子中，其羰基平面为分子的对称平面，还原时，还原剂（$H^-$）可以从平面两侧加到羰基上，由于机会均等，得到等量的互为对映的醇，即外消旋体。由于产物是不相同的，因此，羰基平面的两侧在立体化学上也是不等性的，羰基平面被称为对映面（enantiotopic faces），羰基的碳原子被称为前手性中心。

当分子中有其它手性中心时，例如在α-氯化环丁酮分子中，此时羰基所在的平面不是分子的对称平面，这种面称作非对映面（diastereotopic faces）。

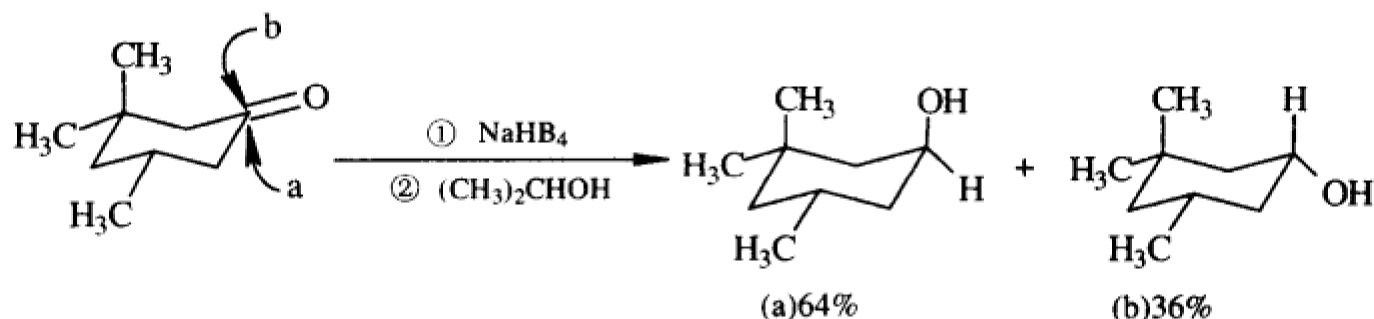
无论是对映面还是非对映面，统称为异位面即两个面的立体环境是不同的。为了标定异位面中的每一个面，可引用次序规则，对与羰基碳相连的三个原子按优先次序递减的顺序进行处理时，若按顺时针方向行进的面称为 *Re* 面；按逆时针向行进的面称为 *Si* 面，如下所示：



当用$LiAlH_4$还原2-丁酮时，试剂从羰基平面的 *Re* 面进攻时，得到 *S*-2-丁醇；从 *Si* 面进攻时，得到 *R*-2-丁醇。试剂从两边进攻的机会均等，*R* 与 *S* 的量相等，得到外消旋体。

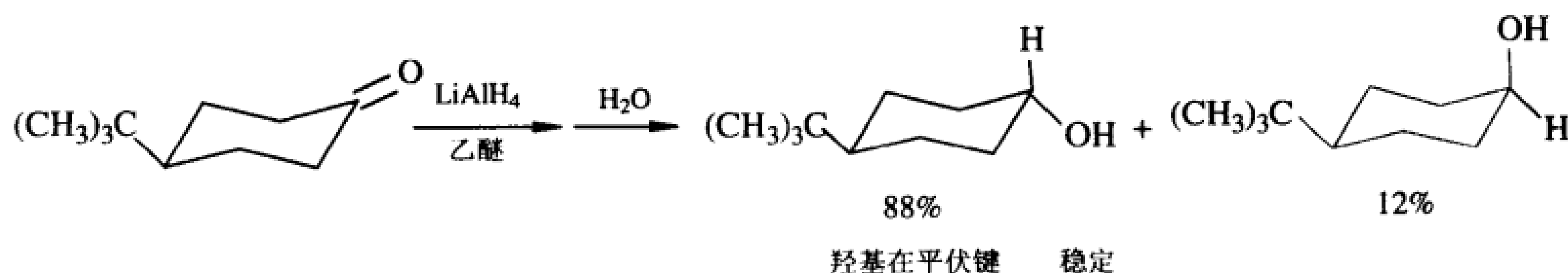



3，3，5-三甲基环己酮羰基平面两侧的化学环境是不同的，所以该平面是非对映面，它还原后得到两种异构体的量就不相等：



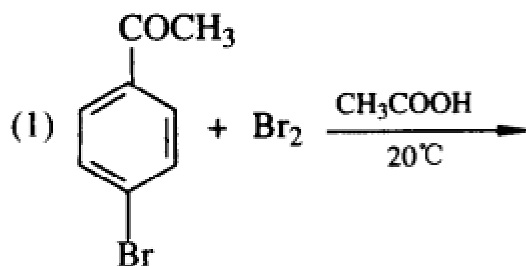

试剂从 a 方向进攻羰基碳时，位阻较小，试剂进攻有利，故产物（a）为主要产物；试剂从 b 方向进攻羰基碳时，虽然所得产物中—OH 处于平伏键，较稳定，但是因为 5 位有一个直立键的 $CH_3$，位阻较大，不利于试剂的进攻，故为次要产物。

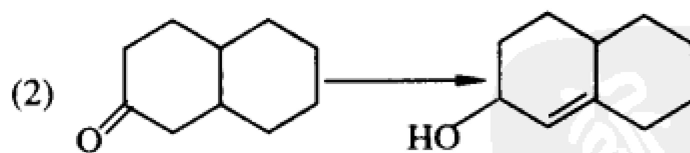
当羰基两旁的立体环境差不多时，以稳定的产物为主。例如：




这些例子实际上是不对称还原反应。下面介绍不对称合成的一些概念。

练习题 9.8　完成反应写出主要产物或试剂

(1) 


(2) 

4）不对称合成简介

不对称合成（Asymmetric Synthesis）这一术语，是 E.Fisher 于 1894 年首次使用。现今人们对不对称合成的理解是：“一个不对称合成是这样一个反应，在反应物分子整体中的一个对称的结构单位被一个试剂转化成一个不对称的单位，而产生不等量的立体异构体产物。”上述的试剂，

可以是化学试剂、溶剂、催化剂或物理力（诸如圆偏振光等）。

不对称合成在药物合成中的意义尤为重要。众所周知，有对映异构体的药物（这一对对映异构体的生物活性是有差别的），往往是其中的一个异构体有药效或药效较好。这方面的药物例子很多。例如 1-硝基苯基-2-二氯乙酰胺丙二醇-1，3，仅其（1*R*，2*R*）-异构体（即氯霉素）有效。又如，盐酸左旋四咪唑是一种广谱驱虫药，但其右旋体无效。但人工合成时，往往得到外消旋体。要获得有效的异构体，就须进行拆分，而且合成产物中只有一半是有用的，这显然是不经济的。若能通过不对称合成的方法只获得或主要获得所需要的光学异构体，这是一种有效、经济又合理的合成方法，是有机合成发展的一个重要方面。

20 世纪有机化学的发展中，最重要的突破之一是不对称催化反应的研究成功，它作为手性技术应用于合成工业，尤其是涉及到人类健康——手性药物工业，受到国际社会的普遍关注，使得不对称催化领域的研究迅速发展。日本化学家 Noyori Ryiji（野依良治），就是由于在不对称催化反应研究方面的贡献，获得 2001 年度诺贝尔化学奖。

**野依良治（Noyori Ryiji）(1938-　　)**：野依良治现任日本名古屋大学教授，博士。从事有机金属催化剂催化的不对称反应的研究工作，由于他在这方面的贡献，获得 2001 年度诺贝尔化学奖。

他 1974 年开始进行手性 BINAP-过渡金属氢化催化剂的研究工作，用了 6 年时间，到 1980 年才发表了第一篇有关这方面的研究论文，并于 1984 年打通了人工合成(-)-薄荷醇的路线。

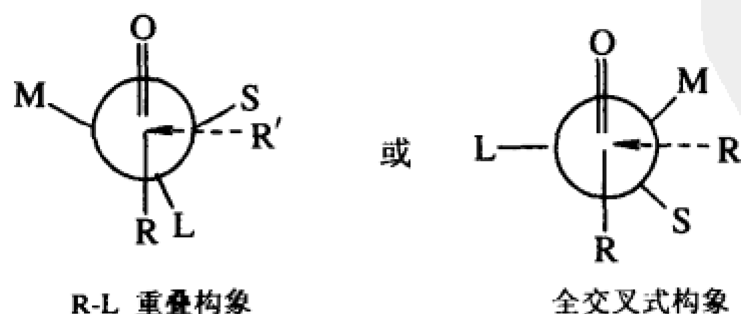
1986 年他又用钌催化剂代替铑催化剂，成功地应用于一些药物和中间体的制备。后来他又将应用范围从烯烃扩展到酮羰基的不对称氢化反应，也被应用到一些药物和药物中间体的合成上。

下面简单介绍不对称合成的几个规则。

① 克莱姆规则（Cram Rule）

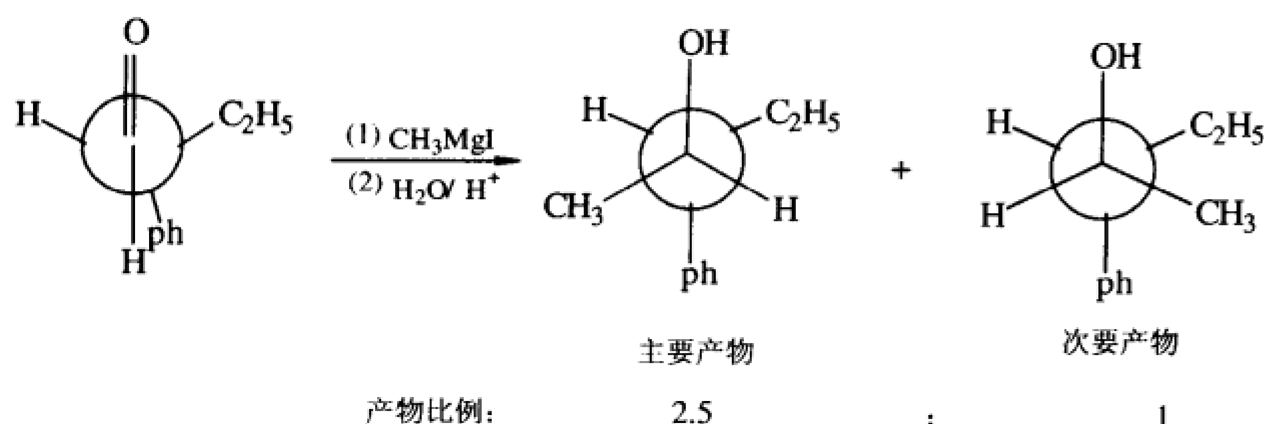
这是以非对称的化合物作为起始反应物的不对称合成。主要是关于对 α-碳原子为不对称碳原子的链型非对称醛、酮的羰基的不对称加成反应。

在羰基的 α-碳为不对称碳原子的醛、酮与格氏试剂加成、用金属氢化物或醇铝还原的反应中，当试剂对羰基碳原子发生加成反应时，取下列所示优势构象。下式中 L（大）、M（中）、S（小）分别代表不对称的 α-碳原子上连接的三个基团。

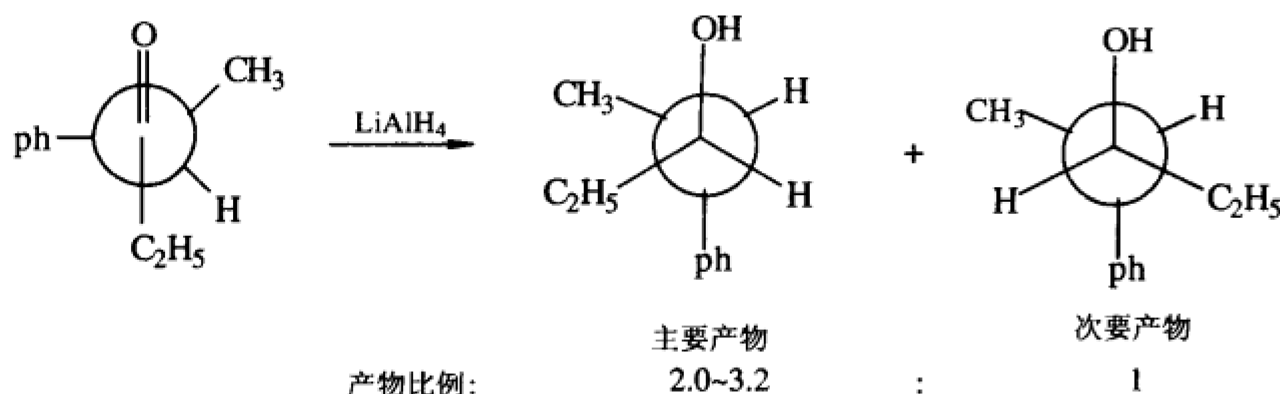



R-L 重叠构象　　全交叉式构象

试剂将倾向于在空间阻碍较小的 S-边进攻羰基碳原子（以上用虚线箭头所示）。这就是 Cram 规则。例如：




这是用 Cram 规则的 R-L 重叠构象预测反应的结果。若用全交叉构象，也可得相同的结果。下列例子是用 Cram 规则的全交叉式构象预测反应的结果。

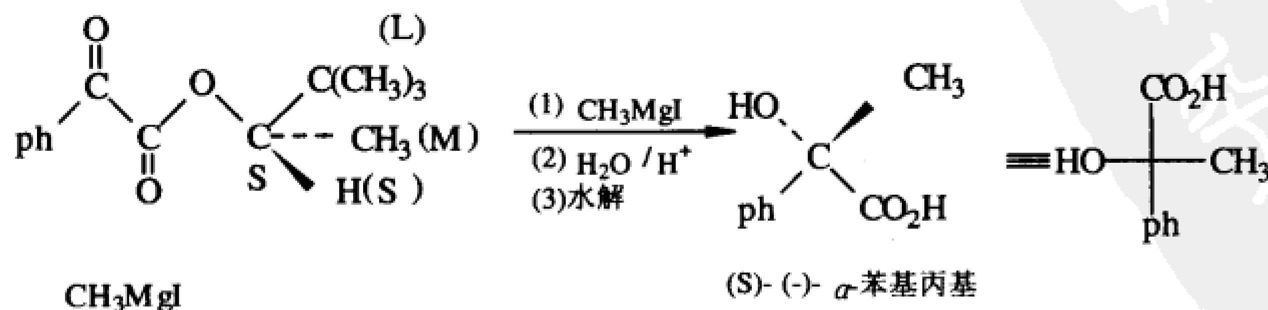



人们利用 Cram 规则可以预测，α-C 是不对称碳原子的醛、酮与格氏试剂的加成反应、用氢化物还原反应等的主要产物。

有关 Cram 规则的一些其它情况在此从略。

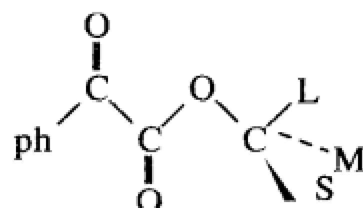
② 柏瑞洛格规则（Prelog Rule）1904 年，Mekenzil 发现丙酮酸（$CH_3COCO_2H$）的甲酯和乙酯等经过还原和水解，得到的是没有旋光性的（±）乳酸；而一些具有旋光性的天然醇的丙酮酸酯，经过同样的还原和水解反应，得到的产物却呈现旋光性。例如，(-)-薄荷醇的丙酮酸酯，经上述同样处理，得到的乳酸混合物中，(-)-乳酸是过量的，混合物呈现左旋光性。这显然是因为在对称的丙酮酸分子中，引入了含不对称因素的醇，而获得非对称的丙酮酸酯，使进一步的还原反应中，氢对丙酮酸酯中α羰基碳的加成呈不对称性的缘故。

1953 年，V.Prelog 等人在 Mekenzil 的广泛研究工作的基础上，选择苯乙酮酸的非对称酯与甲基碘化镁的反应进行了深入地研究。发现了同样的现象，即将得到的两个非对映立体异构体的加成物的混合物再进行水解之后，生成含对映体之一较多的α-苯基乳酸的混合物，而呈旋光性。例如：



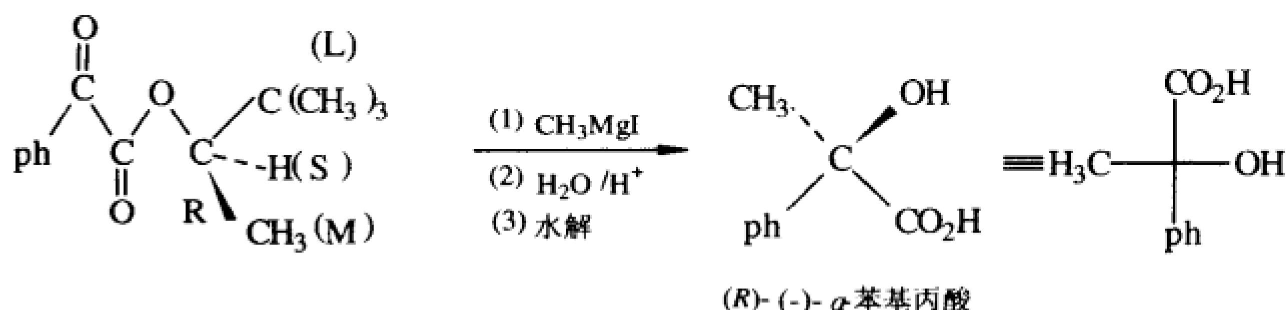

(S)-(-)-α-苯基丙基

Prelog 认为苯乙酮酸的非对称酯取下列所示优势构象。



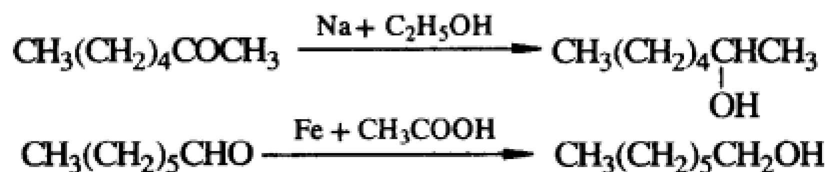

即酮羰基与酯羰基应当处于反式平行的位向，酮羰基与烷氧基是顺向。而当格氏试剂与之作用时，总是较多的从空间阻碍最小的方向即 S 方向进攻羰基碳。这就是 Prelog 规则。据此，可以推测这类不对称合成生成物的构型。

例如：

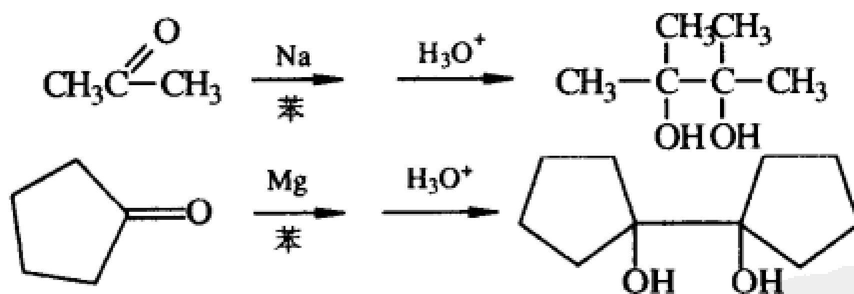



在此要说明的是，人们用红外吸收光谱、X-光结晶衍射研究了这类化合物的构象与 Prelog 规则提出的苯乙酮酸酯的优势构象有矛盾。但按 X-光结晶衍射中晶体的构象，很难判断上述反应发生时主要反应的方向，而得出符合实验结果的结论。因此，Prelog 规则还有待更深入的研究。

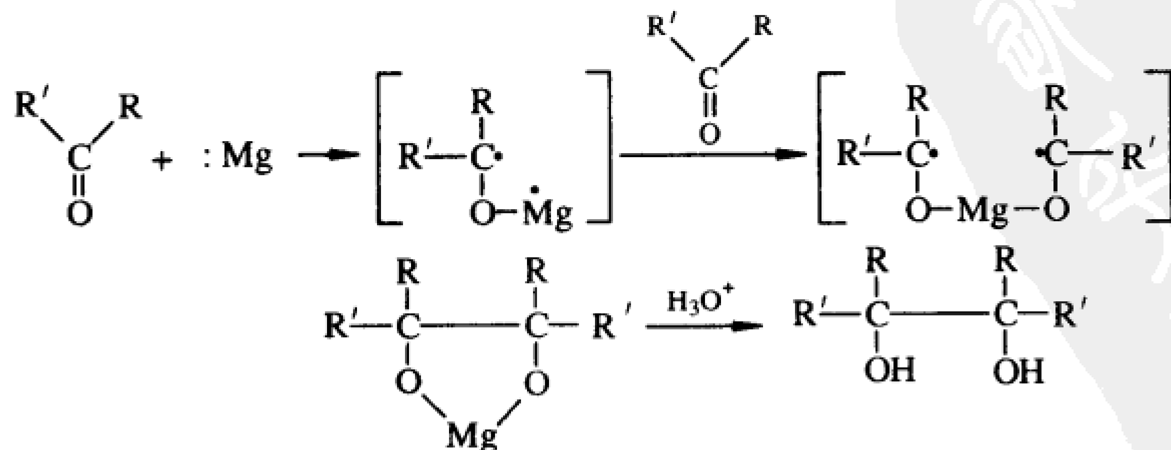
（3）酮的双分子还原：很多金属，在一定条件下如 $Na/C_2H_5OH$，$Fe/CH_3COOH$ 等都能将醛、酮还原成醇，例如：




当酮用镁、镁汞齐或铝汞齐在非质子溶剂（如苯）中反应、水解后，主要得双分子还原产物（产物为邻二醇），称酮的双分子还原。

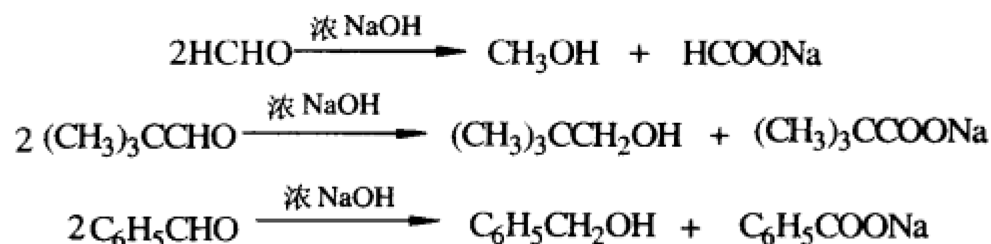



双分子还原过程可表示如下：

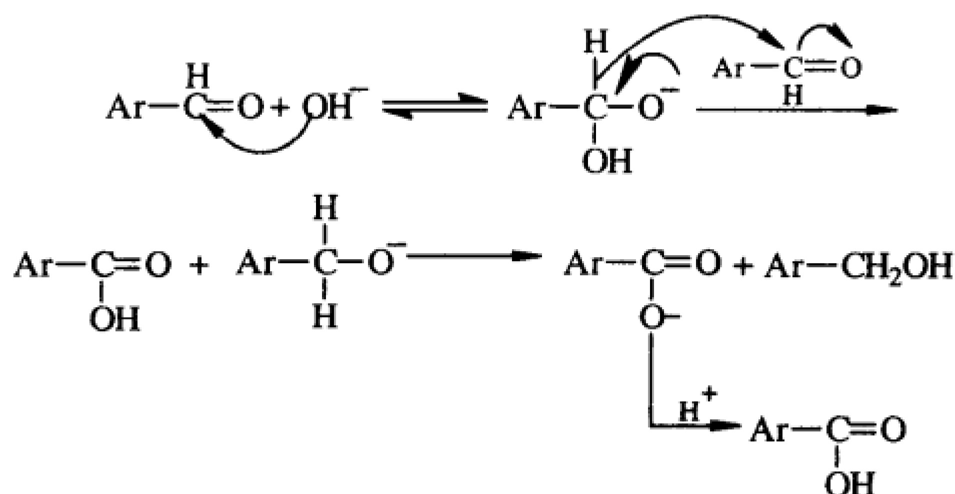


邻二醇在酸的作用下可发生 Pinacol 重排（见第五章三）。

（4）康尼查罗反应：无 α-H 的醛在浓碱作用下可在两分子间发生反应，一分子醛被还原成醇，另一分子醛被氧化成酸。这类反应是康尼查罗(Cannizzaro ）于 1853 年首先发现的，称康尼查罗(Cannizzaro)反应。例如：

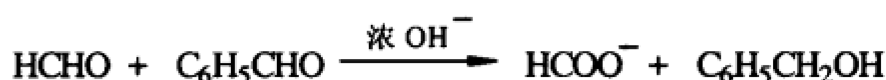


康尼查罗反应机理（以苯甲醛为例）如下：

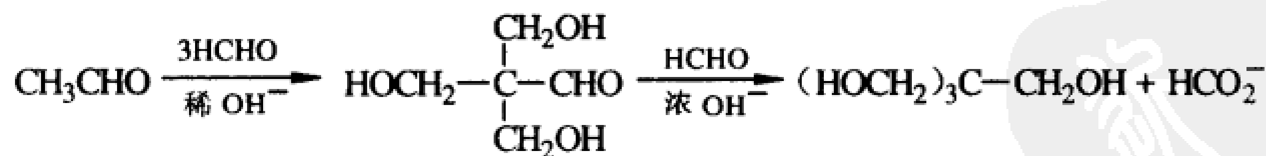


可以看出，羰基遭受 $OH^-$进攻生成氧负离子的醛为氢的供体，被氧化成酸；另一分子醛为氢的受体，被还原成醇。

两种不同的无 α-H 的醛在浓碱存在下，发生交叉康尼查罗反应，生成多种产物的混合物。但用甲醛与其它无 α-H 的醛进行康尼查罗反应，由于甲醛的醛基最活泼，总是先被 $OH^-$进攻而成为氢的供给体，它本身被氧化成甲酸，而另一醛则被还原成醇。这样，产物较单纯，在有机合成中常被应用。例如：

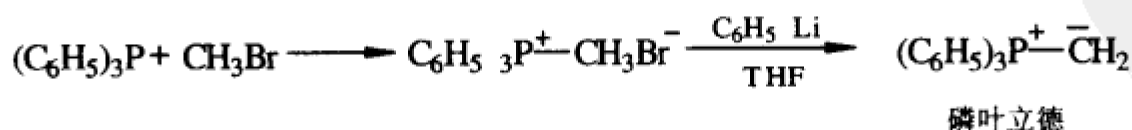


季戊四醇，则可用甲醛和乙醛为原料，通过羟醛缩合和交叉 Cannizzaro 反应制得：

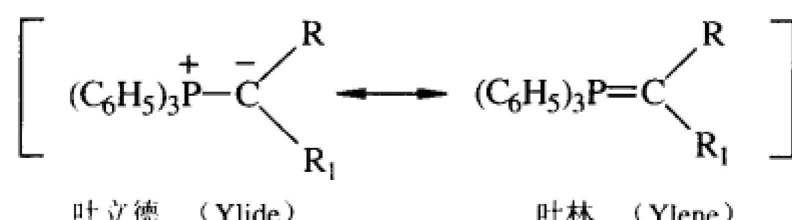


**（四）其它反应**

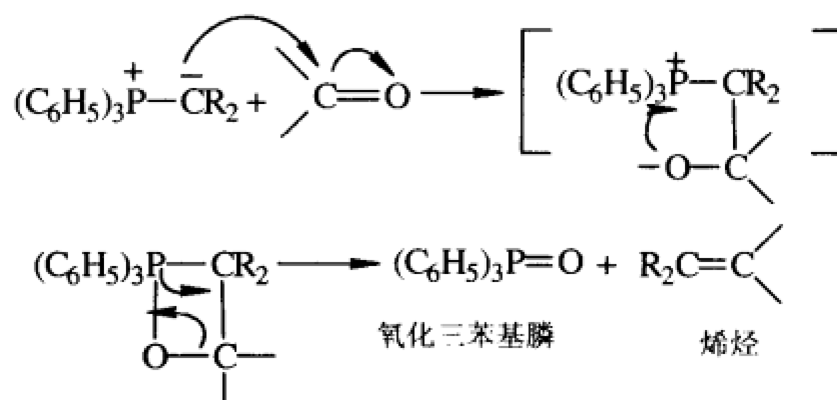
1. 魏悌希反应　三苯基膦[$(C_6H_5)_3P$]，[triphenyl phosphine]与卤代烃作用生成季磷盐。季磷盐在强碱（如正丁基锂、苯基锂、乙醇钠等）作用下，除去与磷相连碳上的氢生成磷叶立德（phosphorus ylide）



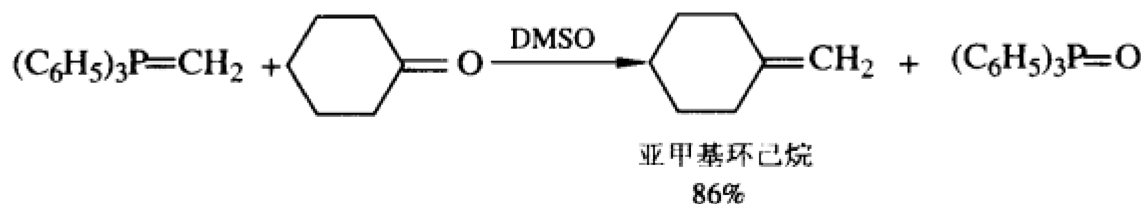
磷叶立德具有内鉾盐结构，可表示为：




叶立德中带负电性的碳可与醛、酮的羰基发生亲核加成，形成一个环状化合物。后者不稳定，受热分解成氧化三苯基膦和烯烃。




这个反应俗称魏悌希（Witting）反应，因此“叶立德”亦称为魏悌希（Witting）试剂。Witting 反应是在有机分子中引入烯键的重要方法，且反应条件温和，产率也高。



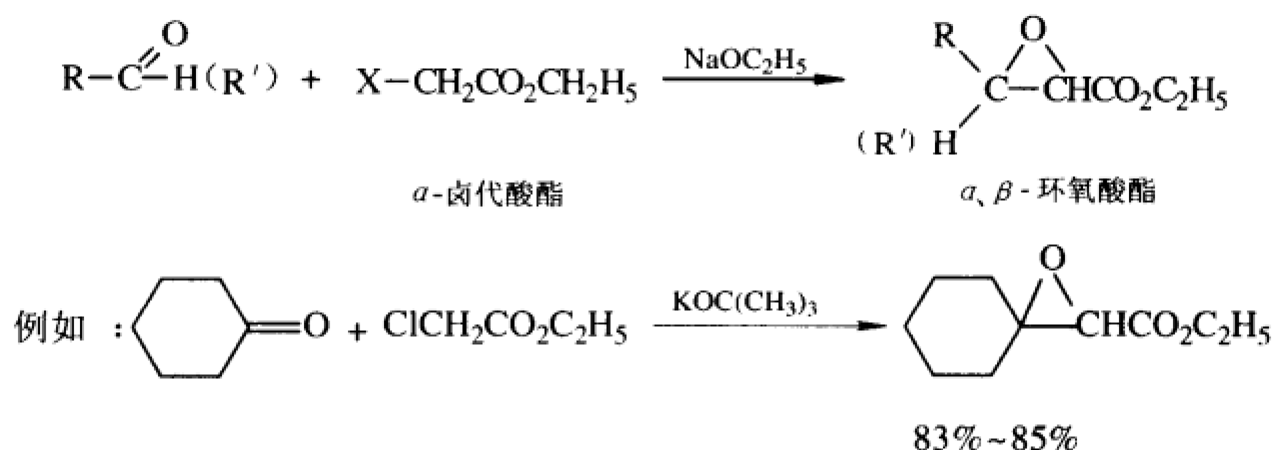

在此要指出的是，制备 Witting 试剂所用的卤烃，可以是甲基卤烃、伯、仲卤烃，但不能用叔卤烃，因为叔卤烃上无 α -H。在卤烃分子中，可以含有 双键，叁键，烷氧基等，但不能是乙烯型卤烃

**魏悌希 Georg Wittig**(1897-1987)Wittig 出生于德国柏林，是一个艺术家的儿子。由于第一次世界大战，他在 Tubingen 大学的学习被迫中断。战后，他在 Marburg 完成了他的毕业论文，并留校当了一名老师，与 1963 年诺贝尔得主 Karl Ziegler 共事。在接下来的 30 年中，Wittig 在学术界的地位节节攀升：1932 年他从 Marburg 到 Braunschweig，1937 年又到 Freibourg 做了一名专职教授。1944 年，他在 Tubingen 担任了研究院的院长。有关 Wittig 反应的前期工作就是在 Tubingen 开始的。1956 年 Wittig 又到 Heidelberg，在那儿渡过了余下的研究生涯。1967 年，他从 Heidelberg 化学研究院退休。

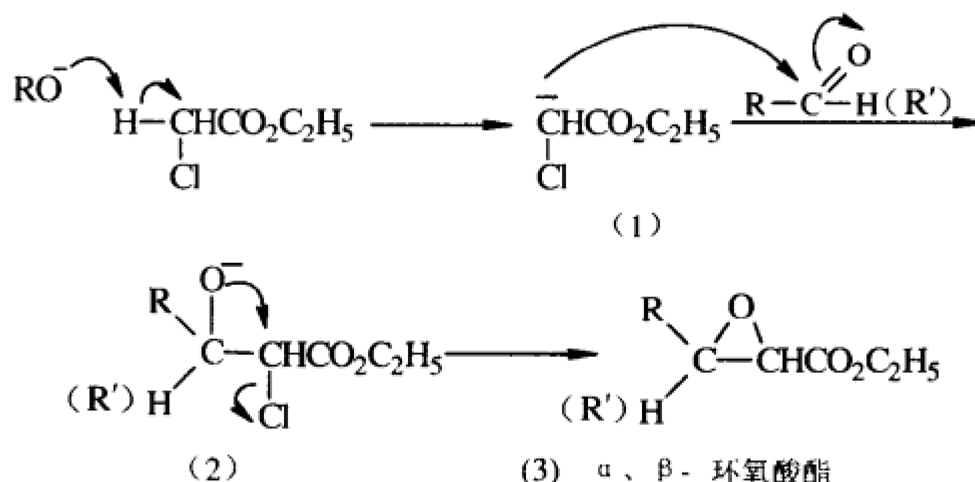
Wittig 试剂的发现，实际上来自于一次失败的实验结果。为了合成一个在磷上带有五个基团的磷化合物，Wittig 用金属烷烃处理鏻盐，期望与羰基化合物反应得到产物。但他没有得到期望的五价的磷化合物，而是得到了一个烯烃。他后来的研究工作,把这个反应作为合成烯烃的首要方法。1979 年，这个反应得到公认，同年他与 H.C.Brown 共同获得了诺贝尔化学奖。

2. 达尔森反应　在强碱（如醇钠、氨基钠等）存在下，醛、酮与 α-卤代酸酯反应，生成

α、β-环氧酸酯，该反应称达尔森（Darzen）反应。

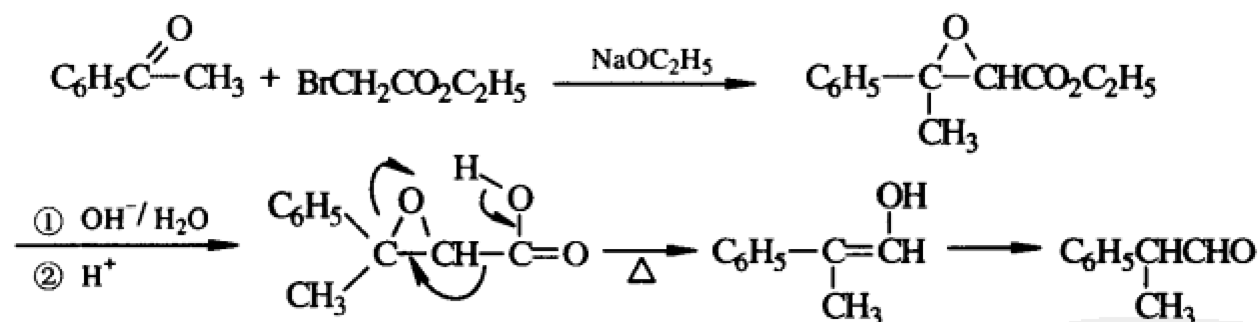


在强碱作用下，α-卤代酸酯形成碳负离子，然后与醛-酮的羰基反生亲核加成反应，机理如下：



氧负离子中间体（2）不稳定，容易发生分子内亲核取代反应生成环氧化合物（3）。

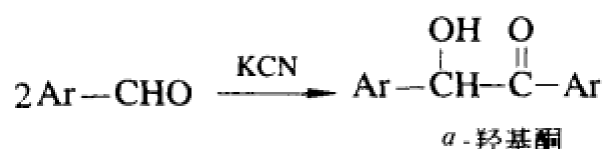
环氧酸酯水解后酸化、加热，可脱羧生成醛、酮。故可利用 Darzen 反应制备比原料多一个碳的醛、酮。例如：



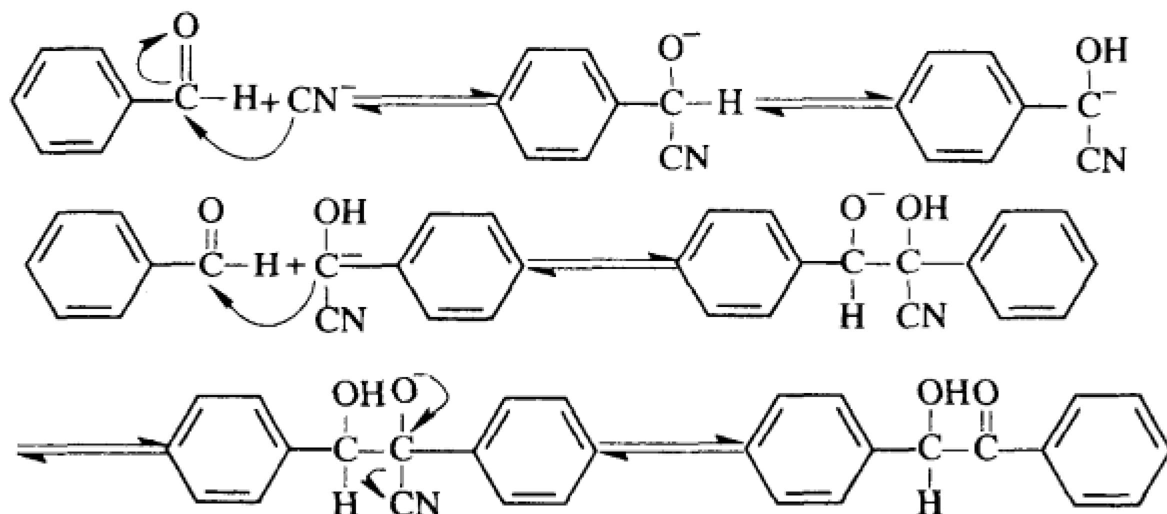
练习题 9.9　化合物 A（$C_6H_{12}O_3$），有碘仿反应，但不与 Tollens 试剂作用。将 A 与稀 $H_2SO_4$ 一起煮沸，得 B，B 可与 Tollens 试剂作用。A 的 IR 谱图在 1710 $cm^{-1}$ 处有强吸收，其 $^1$H-NMR 谱数据（δ值）：2.1(S,1H),2.6（d,2H）,3.6(S,6H),4.1(t,1H)。试推测 A 的结构。

练习题 9.10　化合物 A（$C_9H_{10}O$），可与苯肼反应生成腙，亦可发生碘仿反应。A 的 $^1$H-NMR 谱数据为（δ值）：2.0(S,3H),3.5(S,2H),7.5(m,5H)。化合 B 是 A 的同分异构体，也能与苯肼反应生成腙，但不能发生碘仿反应，B 的 $^1$H-NMR 谱数据为（δ值）：1.2(t,3H),3.0(q,2H),7.7(m,5H)，试推测 A，B 的结构。

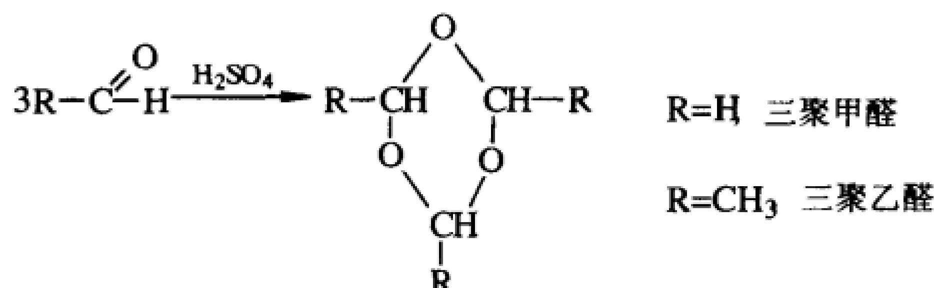
3．安息香缩合反应　芳醛在氰离子（$CN^-$）催化下反应，生成 α-羟基酮的反应称安息香缩合（Benzoin condensation）反应。因为最简单的芳香 α-羟基酮称安息香（Benzoin），此反应因此得名。




安息香缩合反应机理如下：



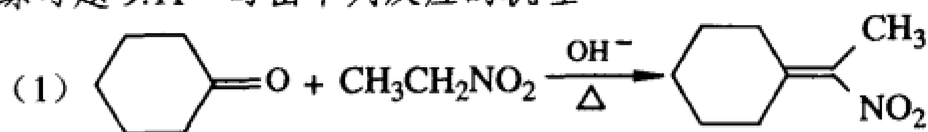
4．醛的聚合反应　甲醛、乙醛等低级醛的羰基可自身加成，打开碳氧双键，聚合成三聚体或多聚体。

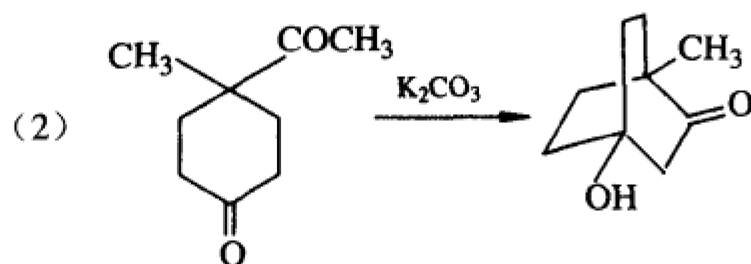



但低级醛的三聚体在酸中也不稳定，遇热即分解成单体。因此甲醛（气体）、乙醛（低沸点液体）一般采用固体三聚体形式保存，使用时稍加硫酸并加热即解聚。

多聚甲醛 $HO-CH_2(-O-CH_2-)_nOH$ 对热不稳定，100℃时很快分解为甲醛，常被用来提供甲醛。甲醛水溶液在贮存过程中，容易聚合成链长不等的多聚甲醛的白色沉淀。

练习题 9.11　写出下列反应的机理

（1）


（2）

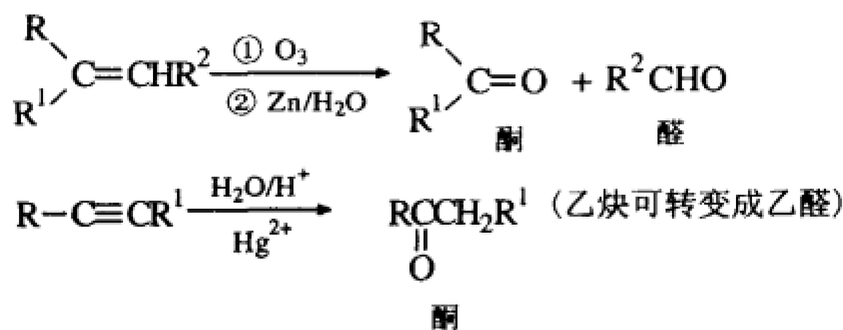
## 四、制 备

醛、酮的合成方法很多，但大体上可分成两大类。一类是由其它的官能团转化而来，另一类是在分子中直接引入羰基。这两大类反应中，有不少是在前面有关章节中已介绍过的反应，对于这些反应，在此从略。可参见有关章节。

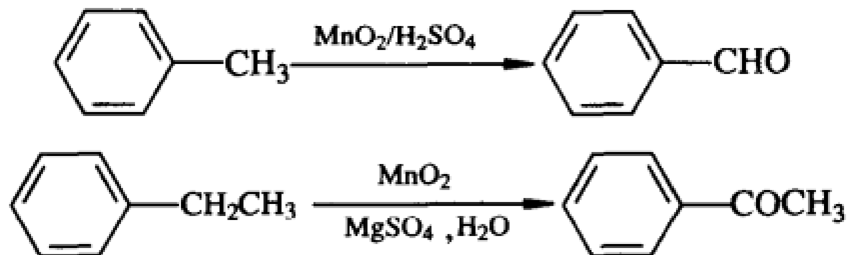
**（一）官能团转化法**

1. 醇的氧化　伯醇用选择性氧化剂可制得醛（若用 $Na_2Cr_2O_7$，$H_2SO_4$ 等，则需控制条件），仲醇用 $KMnO_4$ 等氧化剂氧化,可制得酮。邻二醇用 $HIO_4$ 或 Pb(OAc)氧化亦可得到醛、酮；某些邻二醇的 Pinacol 重排亦可制得叔烷基取代的酮。

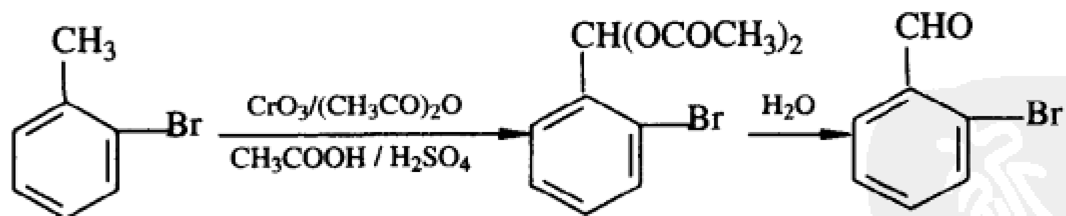
2. 从烯烃和炔烃制备　烯烃的臭氧化反应，可制得醛或酮；炔烃的酸催化加水可制得酮。




3. 芳烃侧链的控制氧化　芳烃侧链 α-位上的氢，在适当的条件下（如 $MnO_2/H_2SO_4$、$CrO_3/(CH_3CO)_2O$ 等）氧化时，侧链甲基氧化为醛（由于芳醛比芳烃更易被氧化，所以必须控制反应条件及氧化剂用量、加料方式等）；其它侧链（指α位上有两个氢的）氧化为酮。例如：




当用三氧化铬-醋酐作氧化剂时，首先生成的中间物二乙酸酯不易被氧化，它经水解后即得芳醛。




使用上述氧化剂时，芳环上有硝基、溴、氯等吸电子基团时，芳环很稳定；如有氨基、羟基等给电子基团时，芳环本身易被氧化。

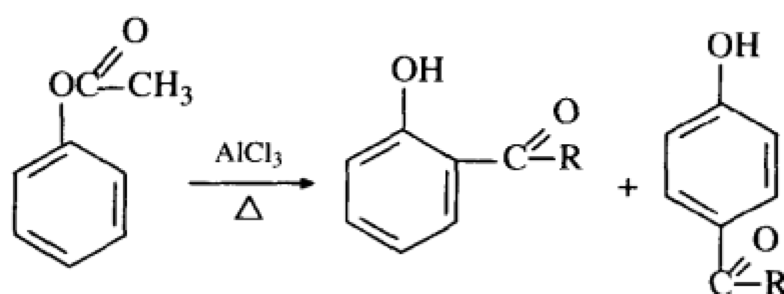
4．罗森孟德还原法　详见第十二章三。

**（二） 向分子中直接引入羰基**

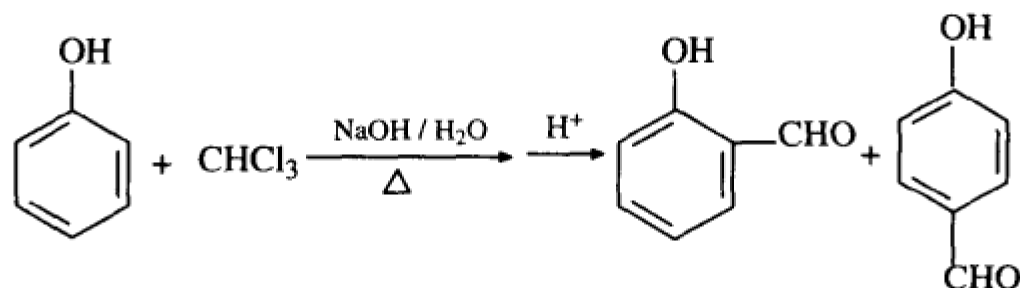
1．傅-克酰化反应合成芳酮　详见第八章一。



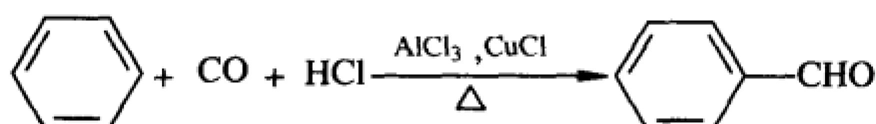
2．傅瑞斯重排反应合成酚酮（参见第十章第一节三）。



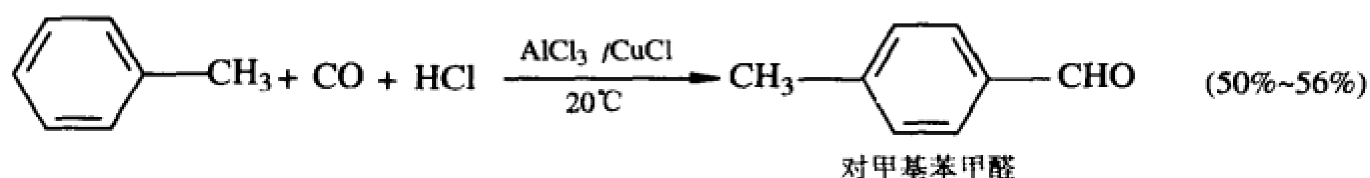
3．瑞穆-梯曼反应合成酚醛（参见第十章第一节三）



4．盖特曼-柯赫反应　在催化剂（无水三氯化铝和氯化亚酮）存在下，芳烃与氯化氢和一氧化碳混合气体作用，生成芳醛的反应，专称盖特曼-柯赫（Gettermann-Koch）反应。

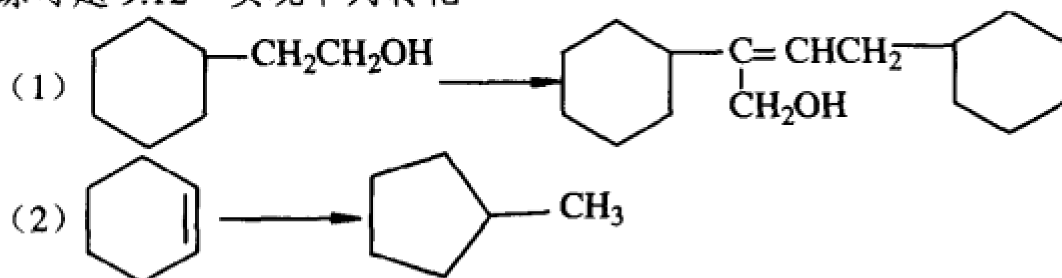


芳环上有甲基、甲氧基时，—CHO 主要进入其对位。



其它的烷基苯、酚等易发生副反应，不宜进行此反应；含有强的钝化基团的化合物不发生反应。

练习题 9.12　实现下列转化



## 五、不饱和醛、酮

不饱和醛、酮种类很多，其中碳-碳双键处于 $\alpha$ 和 $\beta$ 碳原子之间的称 $\alpha$，$\beta$-不饱和醛、酮，

是不饱和醛、酮中最重要的(可通过羟醛缩合反应制备),在此只讨论 α，β-不饱和醛、酮的结构及有关反应。

**（一）结构**

在 α,β-不饱和醛、酮分子中，碳碳双键和羰基共轭，形成了一个共轭体系。与 1，3-丁二烯相似，丙烯醛分子中的共轭体系如图 9-5 所示。

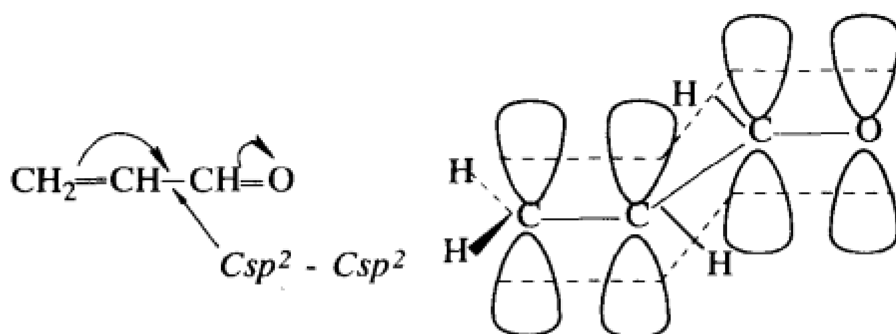
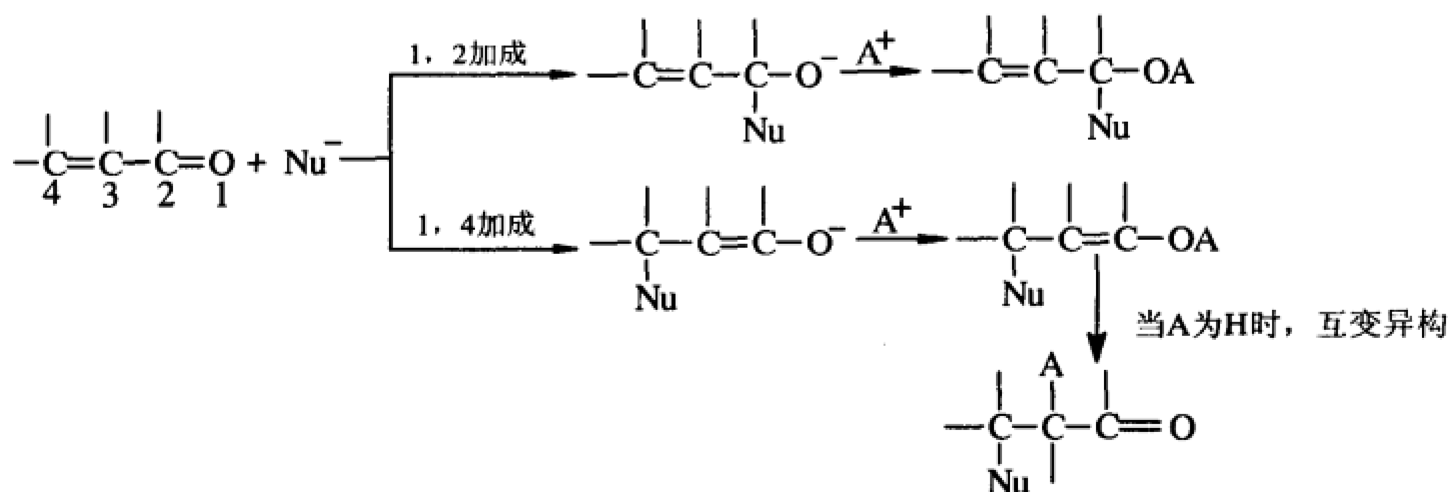



**图 9-5 丙烯醛分子中的共轭体系**

**（二）反应**

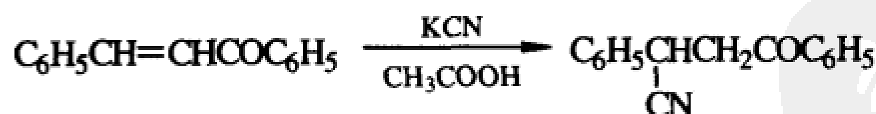
α,β-不饱和醛、酮，既可发生亲核加成，也可发生亲电加成，而且具有 1，2 和 1，4 两种加成方式。

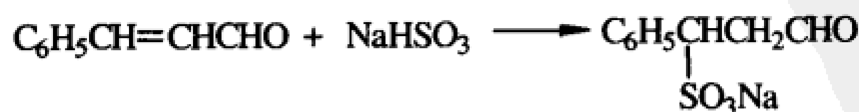
1．亲核加成



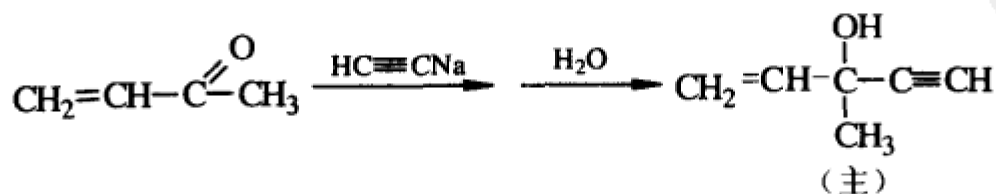

当亲核试剂 $Nu^-$ 中 A 为 H 时，1,4 加成所生成的产物是烯醇结构、互变成酮式，加成结果看似发生在双键上，但从本质上看，还是属于 1,4 加成。

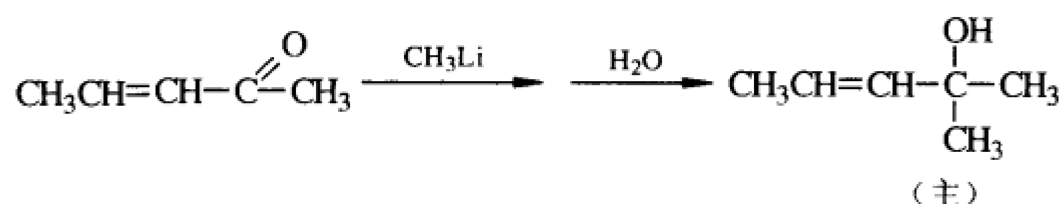
α,β-不饱和醛、酮与亲核试剂氢氰酸、亚硫酸氢钠加成时，一般只生成 1，4-加成产物。



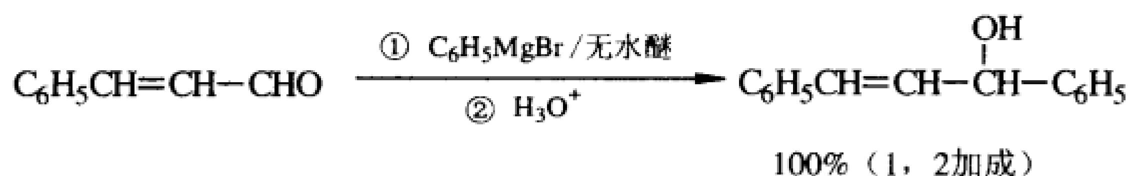


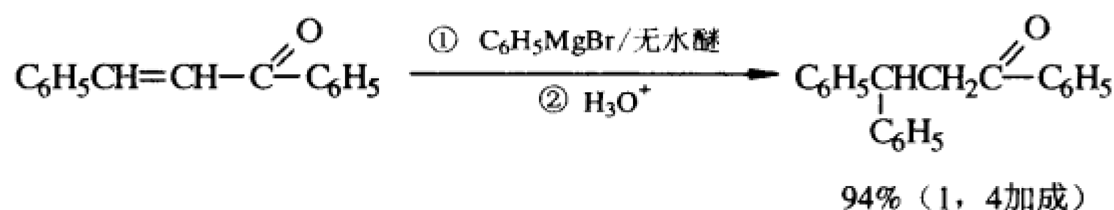
α，β-不饱和醛、酮与有机锂、有机钠化合物作用时，产物以 1,2 加成为主。



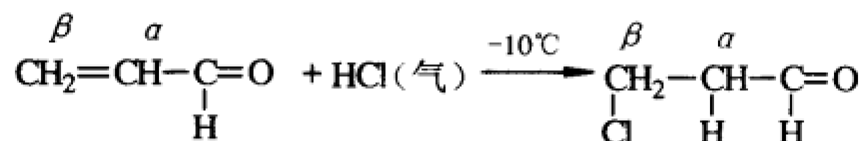


$\alpha,\beta$-不饱和醛、酮与格氏试剂加成时，有的以1,2加成为主，有的以1,4加成为主，可能与羰基旁R的体积有关。R体积小时，以1,2加成为主；R体积大时，以1,4加成为主。

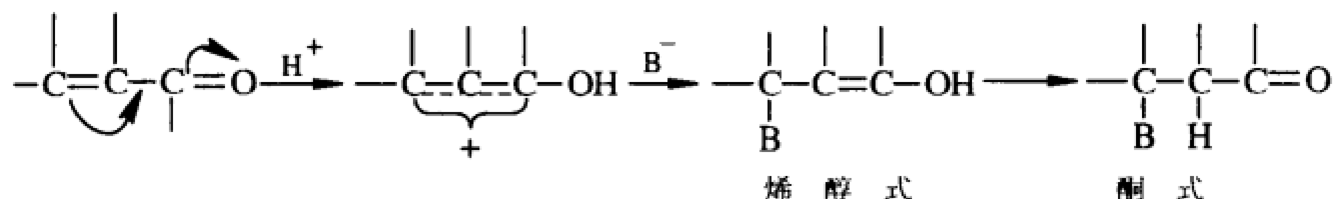




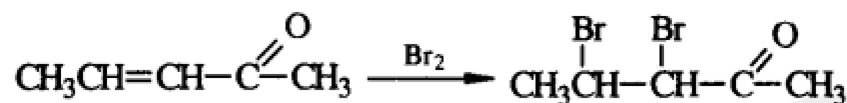
2. 亲电加成　$\alpha,\beta$-不饱和醛、酮进行亲电加成时，由于羰基的吸电子作用，不仅降低了烯键的活性，而且影响加成反应的方向，例如：



上式中，氢不是加到含氢较多的碳上。这也是1,4加成的结果，其过程如下所示：

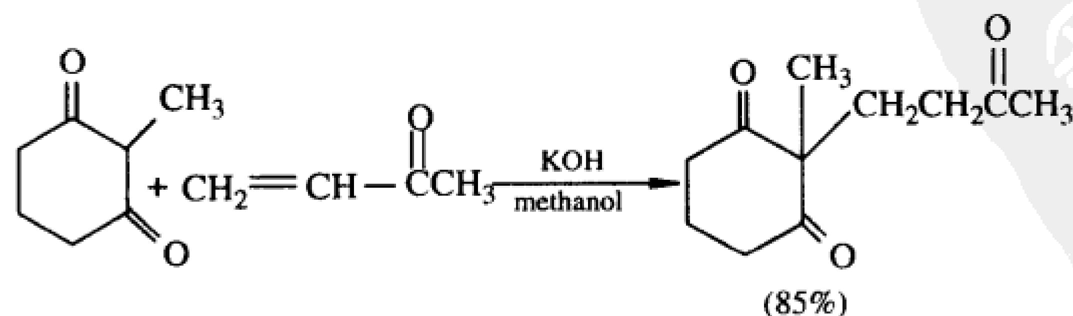


$\alpha,\beta$-不饱和醛、酮与卤素、次卤酸不发生共轭加成，只是在双键碳上发生亲电加成，例如：

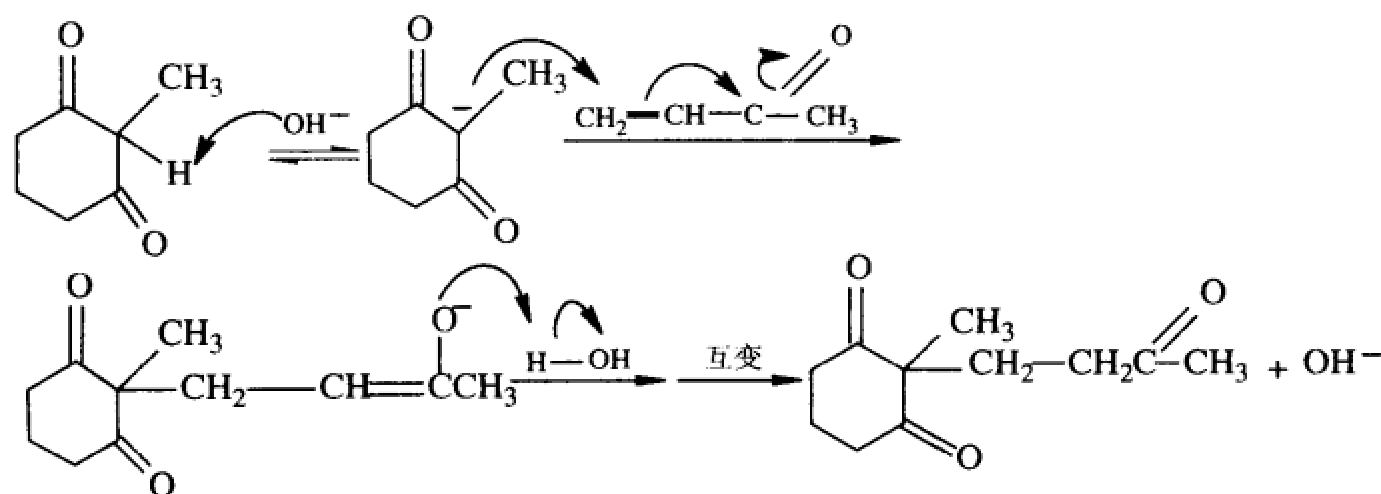


3. 麦克尔加成　此外$\alpha,\beta$-不饱和醛、酮和亲核的碳负离子可进行的共轭加成，称为麦克尔（Michael）反应，或称麦克尔加成（Michael addition）。

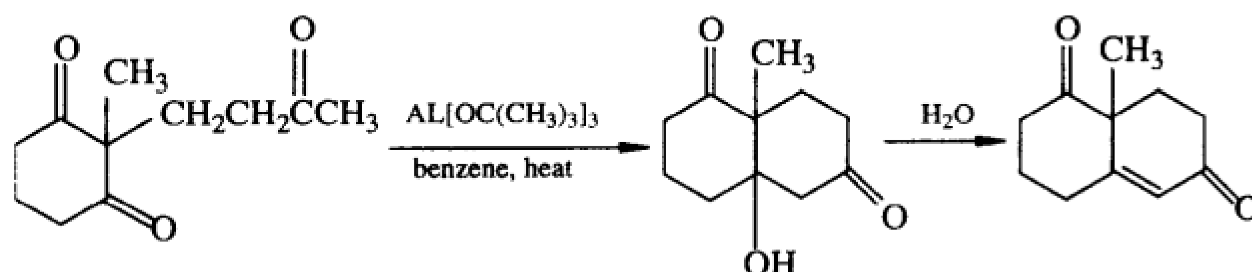
例如：



麦克尔反应的机理如下：（以上述反应为例）：



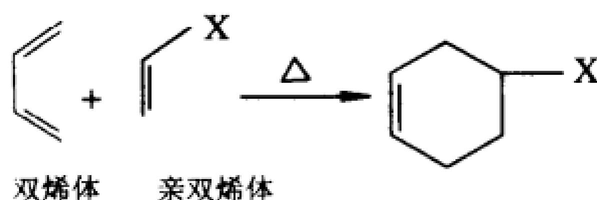

上述麦克尔加成反应的产物，还可进行分子内的羟醛缩合。




通过麦克尔加成，再进行分子内的羟醛缩合反应生成环己酮衍生物的合成称作罗宾逊环合（Robinson annulation）。

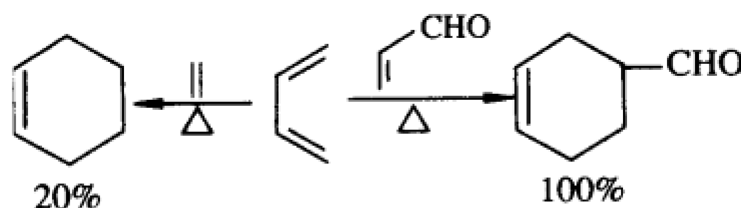
有关麦克尔加成反应的详细讨论，参见第十二章。

4．狄尔斯-阿尔特反应　在第六章已初步介绍了狄尔斯-阿尔特反应（简称 D-A 反应），即共轭二烯烃与不饱和化合物可发生 1, 4-加成反应，生成环状化合物，如：

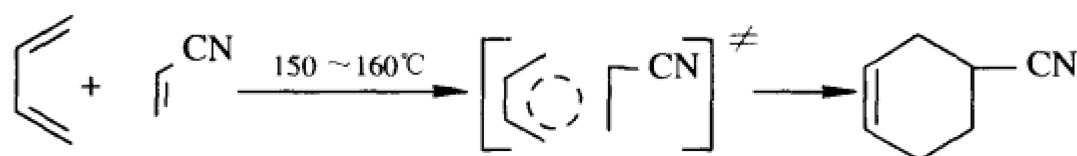



双烯体　　亲双烯体

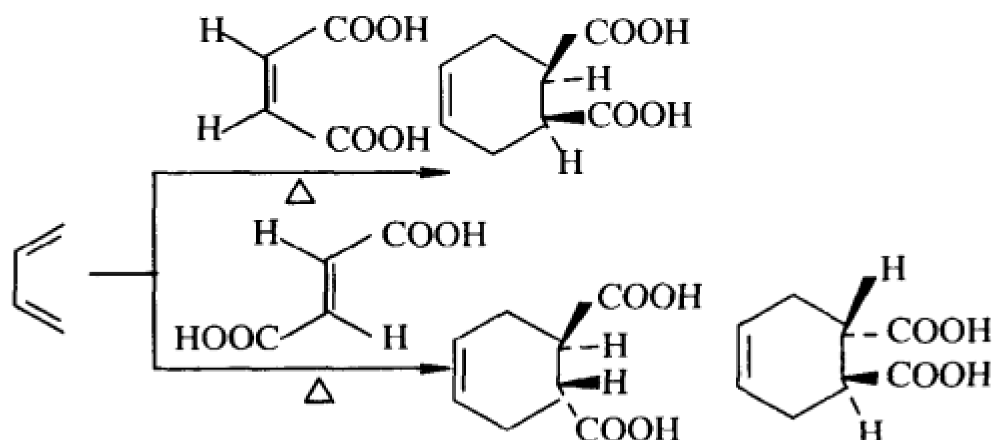
在此反应中，一般将共轭二烯烃称作双烯体，而将与共轭二烯烃反应的不饱和化合物称作亲双烯体。亲双烯体如果是乙烯，反应十分困难。当亲双烯体的双键或叁键碳原子上的 X 为硝基、醛基或酮基、腈基、羧基或酯基等，加成反应就容易进行。因此，$\alpha,\beta$-不饱和醛、酮是很好的亲双烯体。例如：



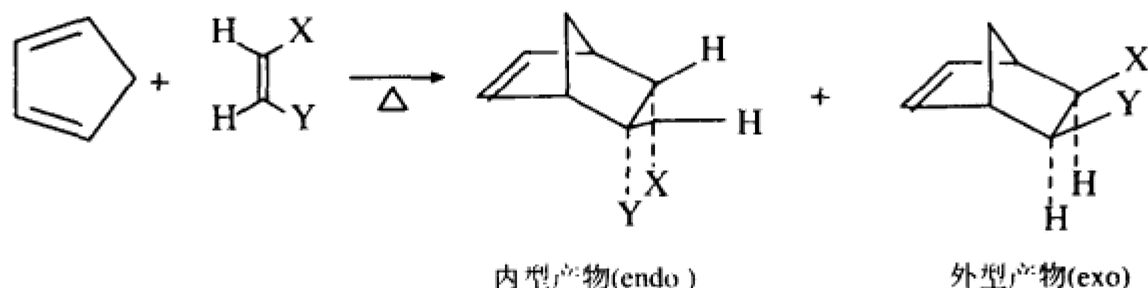

双烯加成反应是协同反应，反应中旧键的断裂和新键的形成同时进行。反应经六个碳原子组成的环状过渡态（详见第十五章二）。




狄尔斯-阿尔特反应是立体专一的顺式加成反应，亲双烯体在反应过程中构型保持不变。例如：

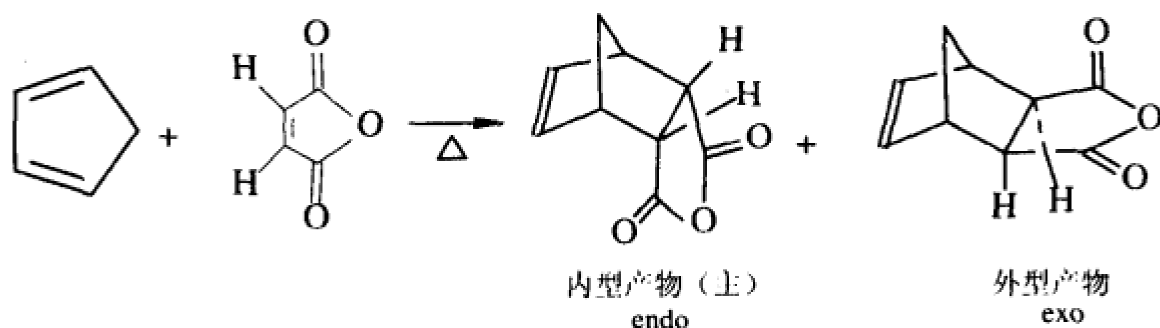



狄尔斯-阿尔特反应优先生成内型加成产物，如下所示。



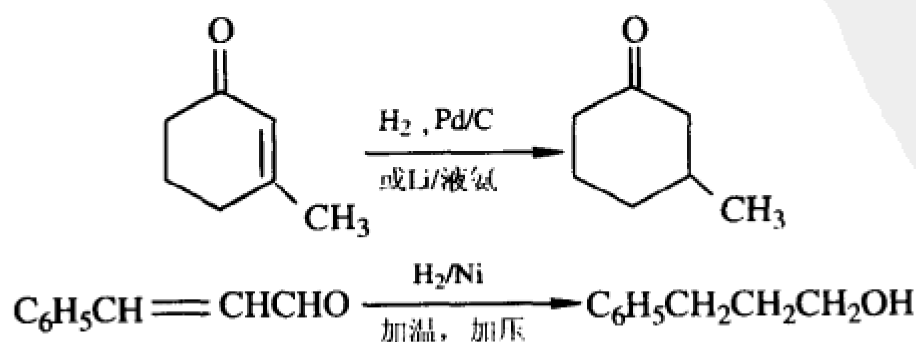

内型产物(endo)　　外型产物(exo)

在加成产物分子中，X，Y 接近于新形成的双键的称作内型产物。再如：




内型产物（上）endo　　外型产物 exo

5．还原反应　$\alpha,\beta$-不饱和醛、酮分子中有两个可被还原的官能团，如何进行选择性还原是有机合成中的一个重要问题。在本章二（三）节中曾介绍过，$LiAlH_4$ 可选择性地还原羰基。若用催化氢化法（Pd,Ni,Pt 等催化剂），控制氢的用量和反应条件，可选择性地使碳碳双键 C 还原；若用过量的氢，在一定条件下反应则羰基也可被还原。例如：




$$C_6H_5CH{=\!=}CHCHO \xrightarrow[\text{加温，加压}]{H_2/Ni} C_6H_5CH_2CH_2CH_2OH$$

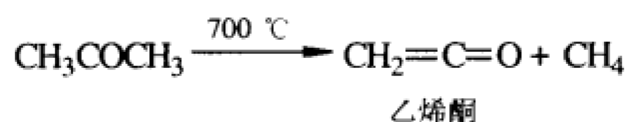
练习题 9.13　合成（无机试剂任选）

（1）由苯及不超过两个碳的有机物为原料合成 $C_6H_5-CO-CH_2CH_2-C_6H_5$

（2）以环己醇和不超过两个碳的有机物合成

**（三）烯酮**

烯酮是一类具有聚集双烯体系的不饱和酮，最简单的是乙烯酮，为一有毒气体（沸点-48℃），工业上由丙酮热裂制得。



$$CH_3COCH_3 \xrightarrow{700\ ℃} CH_2{=}C{=}O + CH_4$$

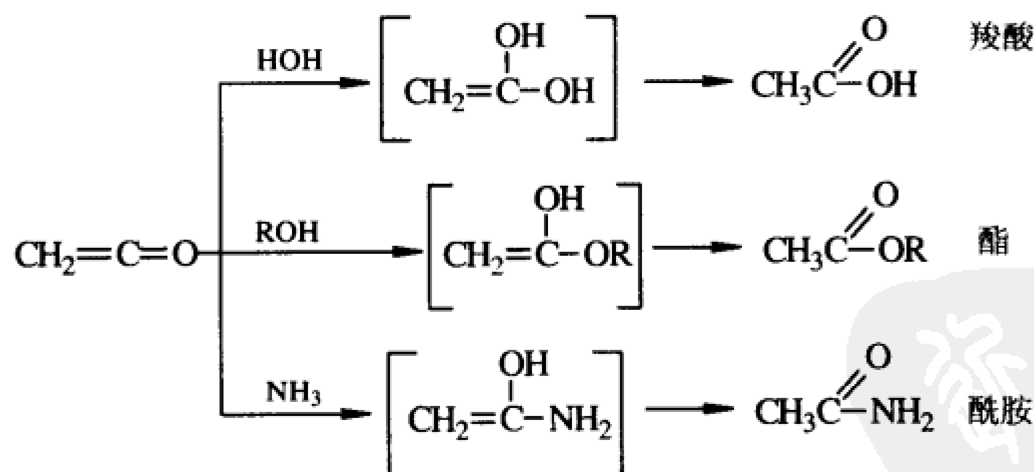
乙烯酮

乙烯酮很容易聚合成双乙烯酮。双乙烯酮是具有刺激性的液体（沸点 127℃）。




因此，双乙烯酮分子为乙烯酮的保存形式，使用时加热即可分解为乙烯酮。乙烯酮与丙二烯结构相似，分子中两个 π 键处于互相垂直的位置。

乙烯酮化学性质非常活泼，可以和多种含有活泼氢的化合物如水、醇、氨、羧酸、卤化氢等发生加成反应，而生成羧酸、酯、酰胺、酸酐和酰卤。



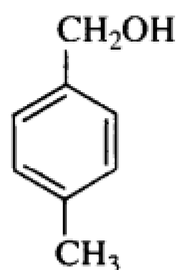

以上各反应，可看作是试剂分子中的氢被乙酰基取代，因此，乙烯酮是一个乙酰化试剂。

（王礼琛）

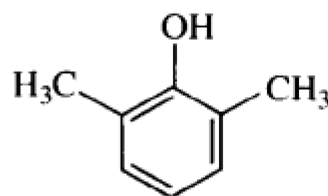
# 第十章

# 10 酚、醌

羟基直接连接在芳环上的化合物称为酚（phenols）（Ar-OH），该羟基称为酚羟基，以区别于醇羟基。如下面两个化合物互为构造异构体，第一个化合物（羟基不是直接连在苯环上）属醇类化合物，第二个化合物属酚类化合物。




*P*-甲基苯甲醇



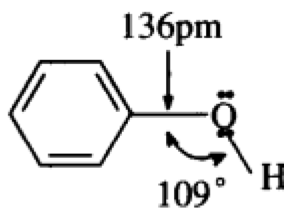

2,6-二甲基苯酚

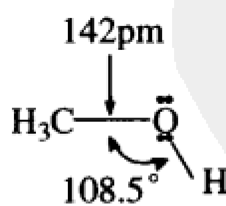
酚很容易被氧化成环状的不饱和二酮，我们把这种特殊的酮叫做醌（quinones）。这两类化合物均是重要的工业原料，有许多具有很强的生理活性，有的甚至是生物体内不可缺少的，下面分别加以讨论。

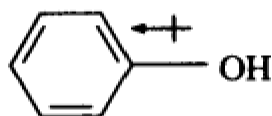
## 第一节　酚

### 一、结构和命名

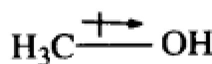
苯酚是平面分子，C－O键的键长比甲醇中的C－O键短。偶极方向与甲醇的相反。



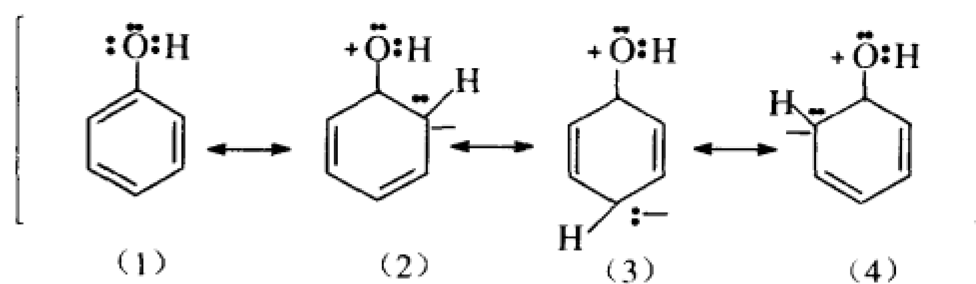

$\mu = 1.6D$




1.7D

苯酚和甲醇碳氧键长的差别是由于前面章节已提及过的其成键轨道的 *s* 成分越多，键长越

短；另外是由于苯酚氧原子的未共用电子对所占有 $p$ 轨道和苯酚 $\pi$ 轨道共轭，氧上的未共用电子对可离域到苯环上，它的真实结构可用共振式表示：

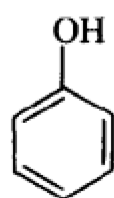


(1)　　(2)　　(3)　　(4)

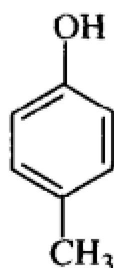
（1）最稳定，对共轭杂化体的贡献最大，（2）（3）和（4）式中有电荷的分离，虽不稳定，但对共振杂化体亦有较少的贡献。因此碳氧间亦有部分双键的特征，使键长缩短，C－O 键不易断裂，羟基不易被取代。

在甲醇中，羟基是吸电子基，偶极方向指向羟基。但在苯酚中，由于羟基通过共轭对苯环所起的给电子作用超过了它对苯环的吸电子诱导作用，所以偶极方向指向苯环。

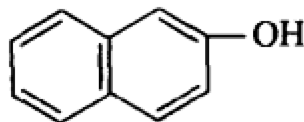
根据芳环上所连羟基的数目，可把酚类分为一元酚，二元酚，三元酚……，但常把含有一个以上羟基的酚称为多元酚。命名时，都以苯酚（萘酚，蒽酚等）作为母体，它们的英文名都是以-ol 结尾，如苯环上连接有其它取代基则可看作是苯酚的衍生物。对于多元酚只须在“酚”字前面用二、三……等表示羟基的数目，并用阿拉伯数字 1,2,3……等表明羟基和其它基团所在的位次。例如：



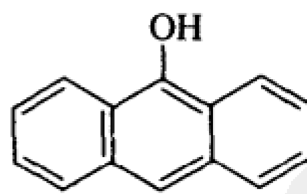
苯酚
phenol



4-甲(基)苯酚　4-methyl phenol
或对-甲基苯酚　*p*-methyl phenol

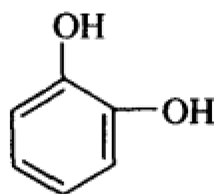


2-萘酚 2-naphthalenol
或 $\beta$-萘酚 $\beta$-naphthol

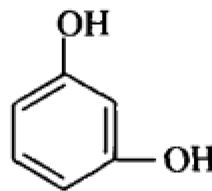


9-蒽酚 9-anthrol
或 $\gamma$-蒽酚 $\gamma$-anthrol

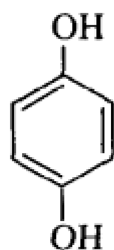
多元酚类似于多元醇的系统命名。



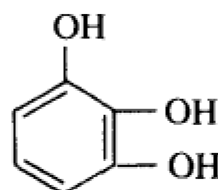
1,2-苯二酚 1,2-benzenediol
或邻苯二酚 *o*-benzenediol



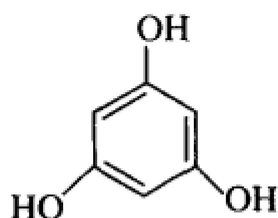
1,3-苯二酚 1,3-benzenediol
或间苯二酚 *m*-benzenediol



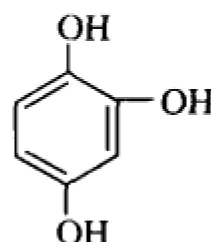

1,4-苯二酚 1,4-benzenediol
或对苯二酚 *p*-benzenediol




1,2,3-苯三酚 1,2,3-benzenetriol
或间苯三酚 *vic*-benzenetriol

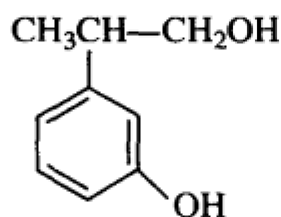



1,3,5-苯三酚 1,3,5-benzenetriol
或均苯三酚 *sym*-benzenetriol

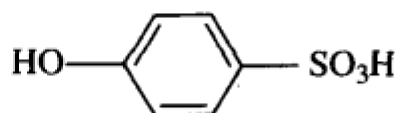



1,2,4-苯三酚 1,2,4-benzenetriol
或偏苯三酚 *unsym*-benzenetriol

有时也将酚羟基作为取代基，例如：




2-(3-羟基苯基)-1-丙醇
2-(3-hydroxy phenyl)-propanol




4-羟基苯磺酸
4-hyhydroxy benzensufonic acid

## 二、物理性质

性状：大多数酚在室温下为结晶性固体，少数取代的酚为液体。由于酚羟基相互能形成氢键且也能与水形成氢键，所以酚类的沸点比分子量相当的烃类高得多，并在水中有一定的溶解度。多数酚具有强烈的气味，酚的毒性很大，口服致死量530mg/kg。酚类本身无色，但很容易氧化成醌类化合物而呈粉红色。常见酚类的物理常数见表10-1。

**表 10-1 一些常见酚类的物理常数**

| 化合物 | 熔点/℃ | 沸点/℃ | 溶解度 g/100g $H_2O$（25℃） | $pK_a$值 |
|---|---|---|---|---|
| 苯酚 | 41 | 182 | 9.3 | 10.0 |
| 邻甲苯酚 | 31 | 191 | 2.5 | 10.29 |
| 对氯苯酚 | 43 | 220 | 2.7 | 9.38 |
| 邻硝基苯酚 | 45 | 217 | 0.2 | 7.22 |
| 对硝基苯酚 | 114 | 279 | 1.7 | 8.39 |
| 2,.4-二硝基苯酚 | 113 | | 0.6 | 4 |
| 2,4,6-三硝苯酚（苦味酸） | 122 | | 1.4 | 很大 |

红外吸收光谱：

酚羟基的O-H键的伸缩振动在2350~3600cm$^{-1}$，缔合的O-H伸缩振动在3500~3200cm$^{-1}$区

间出现宽峰。酚的碳氧键伸缩振动在 1220~1250 $cm^{-1}$。

核磁共振氢谱：

酚羟基质子的化学位移约为 4~12。图 10-1 和图 10-2 分别为对甲苯酚的红外吸收光谱图和核磁共振氢谱图。

图 10-1 中，3250 及 1230 cm-1 处分别为 O-H 及 C-O 键的伸缩振动吸收峰。

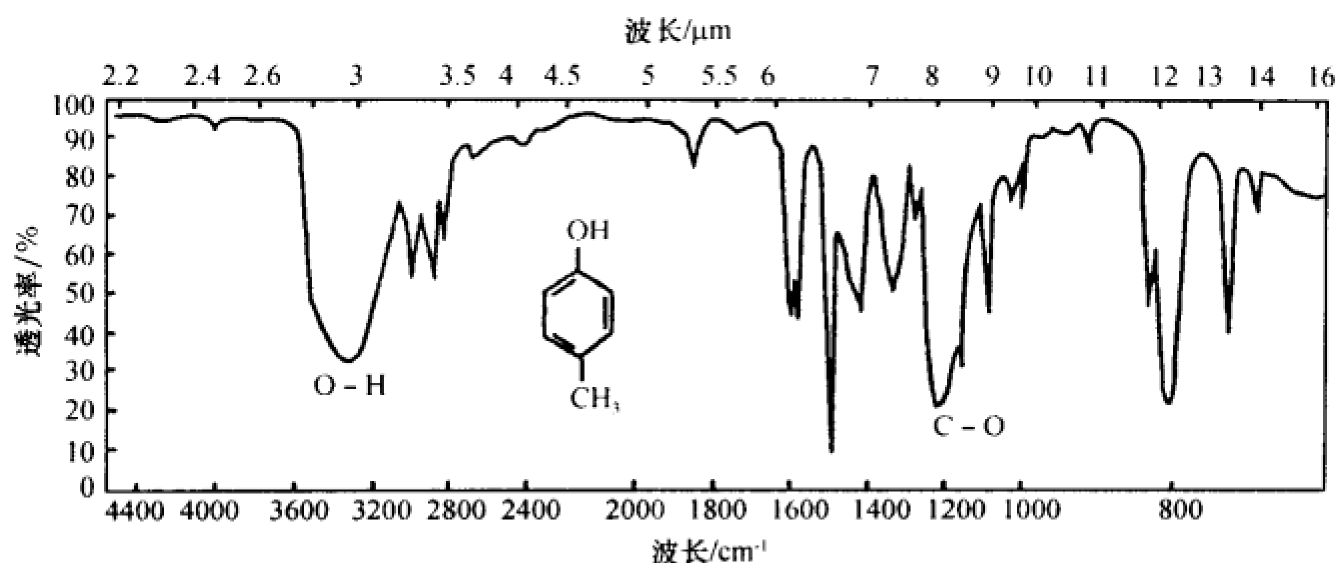



**图 10-1 对甲苯酚的红外光谱图**

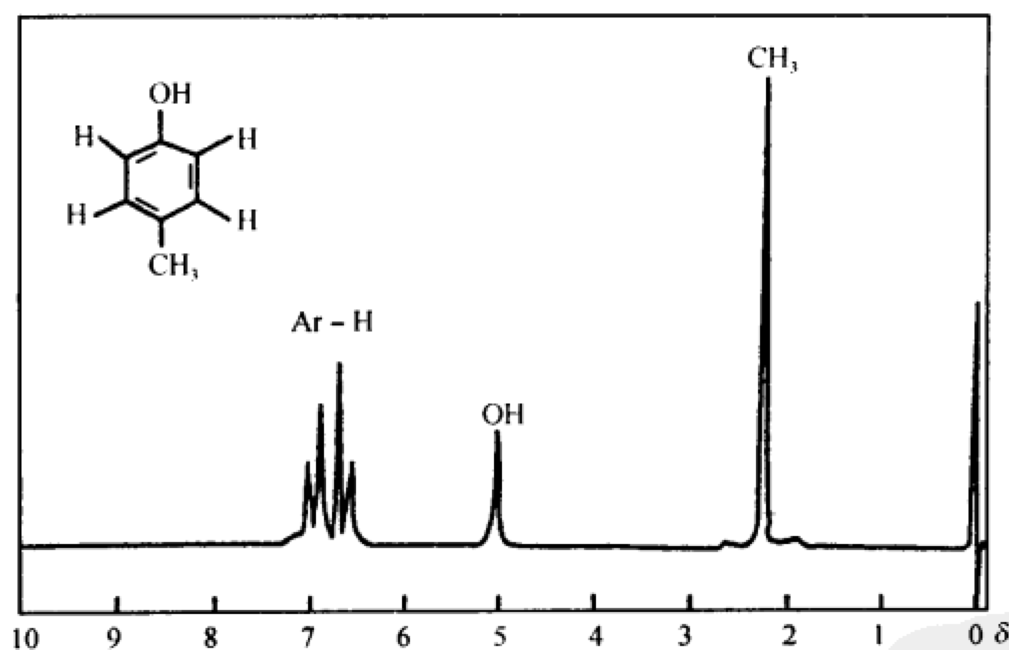


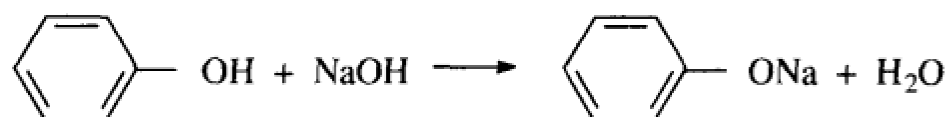

**图 10-2 对甲苯酚的 $^1$H-NMR 谱图**

## 三、化学反应

酚类的化学反应主要发生在酚羟基和芳环上。因此，其性质与醇羟基有显著的差异。如酚的 C-O 键不易断裂；酚羟基不易被取代，如酚不能与 HX 发生反应。

### （一）酚羟基的反应

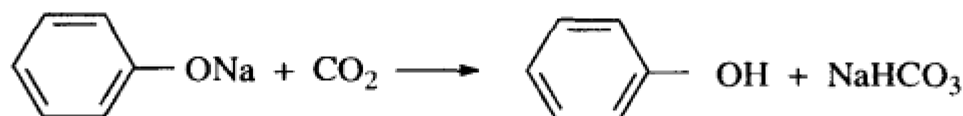
1．酸性苯酚为具有特殊气味的无色固体，可溶于 5%的 NaOH 水溶液中，说明其具有酸性。




苯酚不能溶于 $NaHCO_3$ 的水溶液中，说明它是一个较弱的酸，酸性小于羧酸和碳酸，但比醇和水的酸性均强。以下是这几类典型化合物的 p$K_a$ 值：

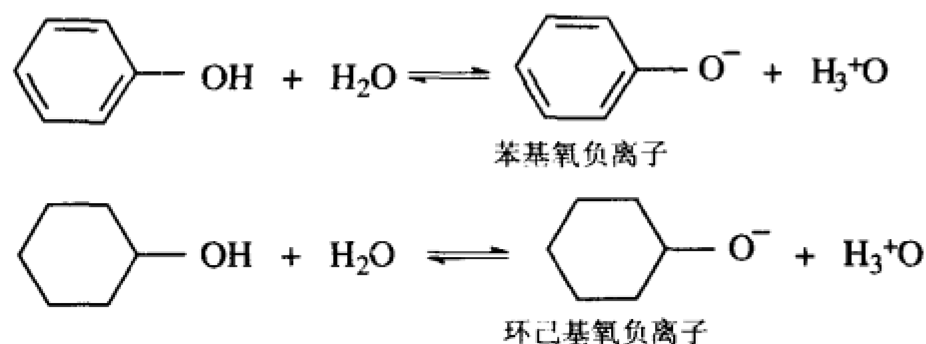
| | $H_2CO_3$ | OH | $H_2O$ | ROH |
|---|---|---|---|---|
| *p*Ka | ～6.35 | 10 | 15.7 | 16～19 |

因此，向苯酚钠的水溶液中通入 $CO_2$ 气体可将苯酚游离出来。

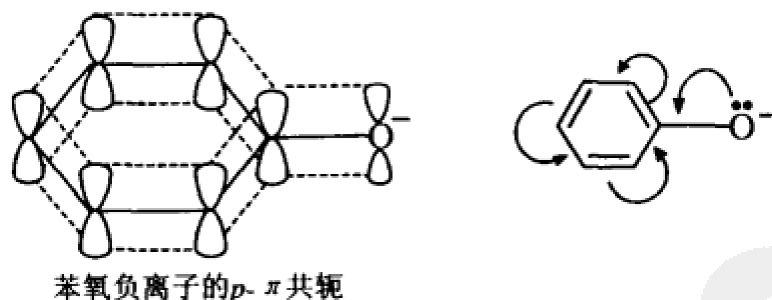



绝大多数的酚类化合物不溶和微溶于水，但能溶于碱的水溶液，又能被酸从碱溶液中析出来。可利用这一性质分离和纯化酚类化合物。

比较醇和酚的酸性强弱也可以从羟基氢质子离解后所形成的烃基氧负离子的稳定性大小来判别。烃基氧负离子越稳定其酸性越强，反之，则酸性越弱。以苯酚和环己醇为例，它们在水溶液中存在如下平衡：




在形成的氧负离子中，苯基氧负离子由于氧原子与 $sp^2$ 碳原子相连，存在 *p*-π 共轭，氧原子上的负电荷可以分散到苯环上而稳定，故其酸性较强（与环己醇比）。



苯氧负离子的*p*-π共轭

环己醇羟基中的氧是与 $sp^3$ 碳原子结合的，没有这种共轭作用，所以环己基氧负离子稳定性小些，酸性就弱些。

取代酚的酸性（见表 10-2）与环上取代基的性质及其在环上的位置有关。一般来说：吸电子基使酸性增强，而给电子基使酸性降低，其原因是吸电子基对负电荷的分散作用，稳定了苯氧负离子，而给电子基对负电荷没有这种作用使苯氧负离子不稳定。



苯酚的邻位或对位有吸电子基如硝基使酸性显著性增强，有给电子基如甲基则酸性明显降低。

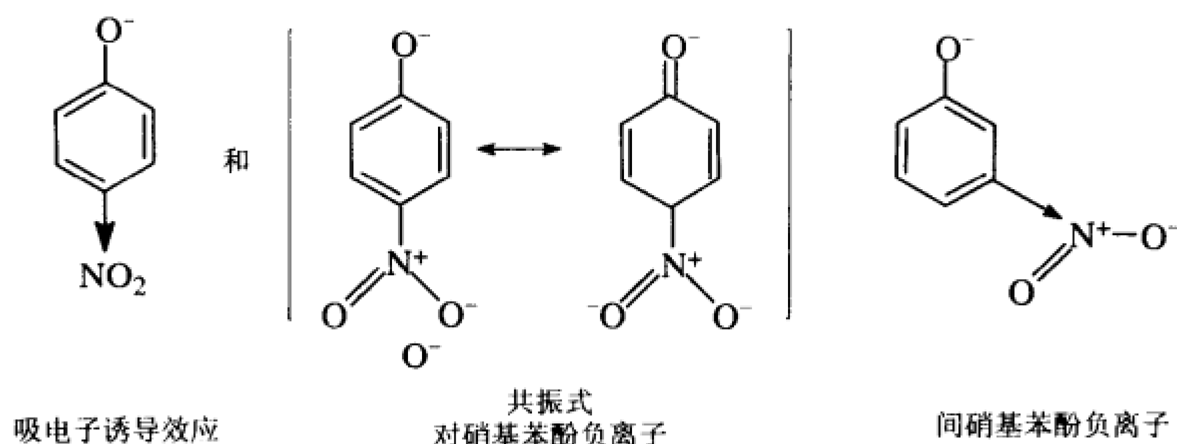
取代基对酸性影响的解释，由下面三例说明：

例一 环上取代基为硝基

对硝基酚的 p$K_a$ 为 7.5，比苯酚（p$K_a$10.0）的酸性强。这是因为当硝基处于酚羟基的对位时，在其负离子中，硝基、苯环及带负电荷的氧原子间可形成一个共轭体系。由于硝基是电负性基团，在这个体系中的电子向硝基方向移动。此外，硝基还可以通过诱导作用使氧负离子的电子云密度降低，使负离子稳定性增加，酸性增加。

邻硝基苯酚中也有类似的作用，故其酸性也比较强，p$K_a$ 为 7.22。

当硝基处于间位时，在其负离子中，不存在上述共轭体系。因此，它只能通过诱导效应起作用使酸性比苯酚强（p$K_a$ 为 8.9），但不如邻、对位异构体强。




例二 环上取代基为甲基。

当甲基连在苯环上后，其给电子作用增加了苯环的电子云密度，使相应负离子中氧上的负电荷较难离域到苯环上，负离子不如苯酚负离子稳定，故酸性比苯酚弱。因此，邻、对、间三种甲基酚的酸性均比苯酚弱，数据见表 10-2。

例三 环上取代基为甲氧基

对甲氧基苯酚的 p$K_a$ 为 10.21，酸性比苯酚弱。这是因为在对甲氧基苯酚的负离子中，虽然存在甲氧基的吸电子的诱导作用，但因为甲氧基的给电子共轭作用，使其对位碳上的电子云密度增高，其电子移动方向与诱导作用的方向相反，这种作用占主导地位，结果不利于负电荷分散，因此酸性比苯酚弱。

而当甲氧基处于羟基间位时，它的给电子共轭作用不能传递到间位碳原子上，因此，甲氧基只起吸电子的诱导作用，对氧上负电荷有分散作用，故其酸性（p$K_a$ 为 9.65）比苯酚要强一些。

邻甲氧基苯酚的酸性（p$K_a$ 为 9.98）比苯酚强，可能因为邻位效应所致。

**表 10-2 一些取代酚的 p$K_a$ 值**

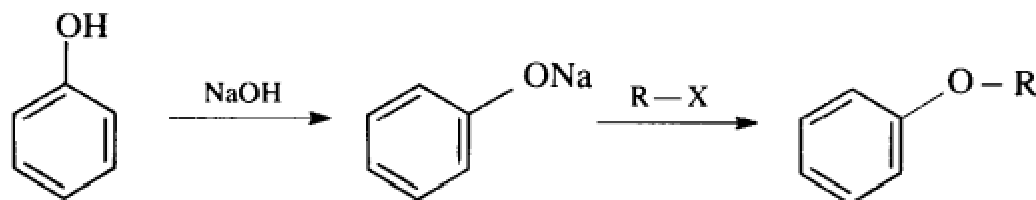
| 取代基 | 邻 | 间 | 对 |
|---|---|---|---|
| $NO_2$ | 7.22 | 7.15 | 8.39 |
| Cl | 8.48 | 9.02 | 9.38 |
| H | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| $CH_3$ | 10.29 | 10.26 | 10.09 |
| $OCH_3$ | 9.98 | 9.65 | 10.21 |

除电子效应外，还有其它一些因素也会影响酚的酸性。例如，2,4,6-三新戊基苯酚的酸性极弱（在液氨中与金属钠不发生反应）。这可能是因为羟基邻位有体积很大的基团，使氧负离子的溶剂化作用受阻，而使其酸性减弱。

一些取代酚的 p*K*a 值列于表 10-2 中。

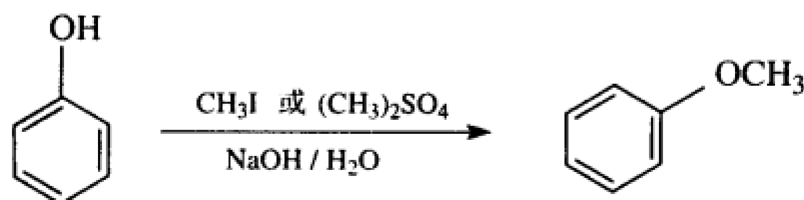
> 练习题 10.1 为什么苯氧基负离子比环己基氧负离子稳定？用轨道图描述苯氧基负离子的 p-π 共轭状态。
> 练习题 10.2 对下列化合物的酸性进行排序：苯酚、对甲基苯酚，对硝基苯酚，2,4,6-三硝基苯酚。

2. 成醚反应 采用威廉姆森合成法，用酚钠和卤烃反应可以形成酚醚。



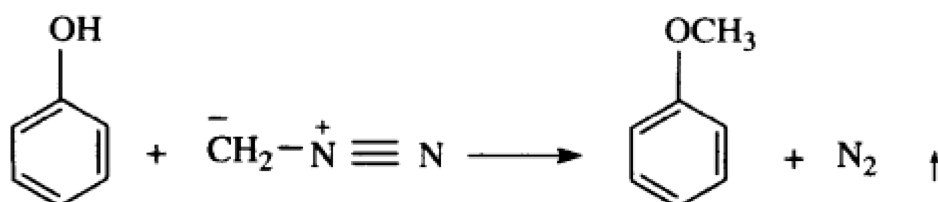

但酚分子之间脱水形成酚醚很困难，一般需要较特殊的条件。

苯甲醚还可以通过碘甲烷、硫酸二甲酯和重氮甲烷来制取：

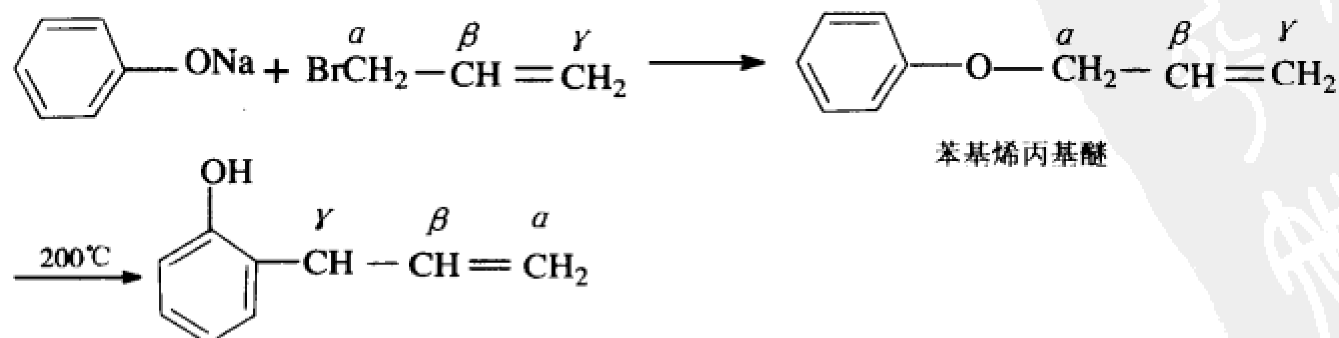



苯甲醚（茴香醚）

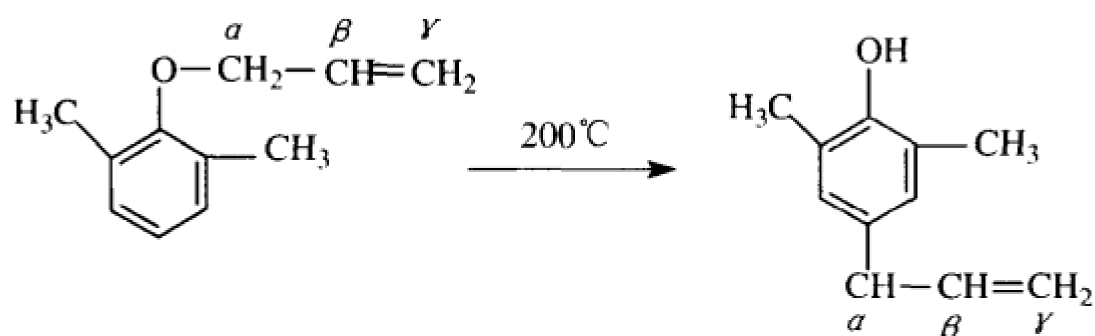
硫酸二甲酯和重氮甲烷毒性都很高,操作时要注意安全，另外，重氮甲烷价格很高，一般只用于稀有酚的甲醚化。



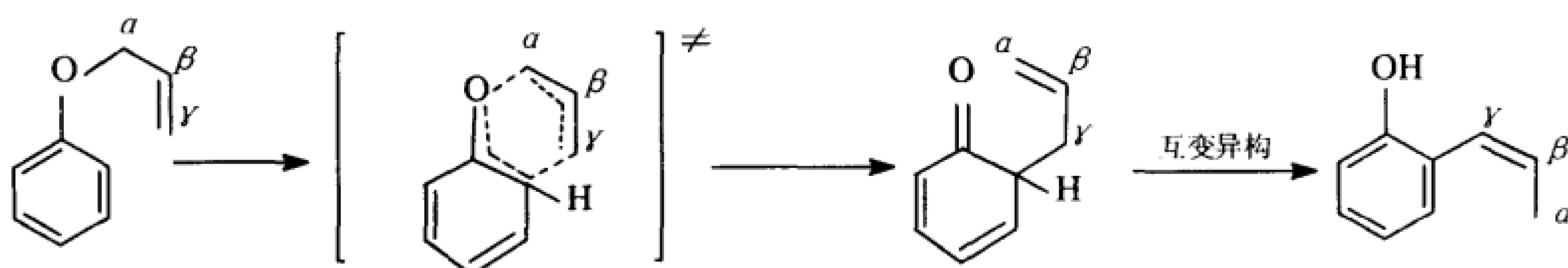

活泼型的卤代烃较容易和酚钠作用形成醚，例如烯丙基溴可直接与酚钠作用形成烯丙基苯基醚，反应如果在 200℃的高温反应时会发生重排，生成烯丙基取代酚，克莱森（Claisen）首次发现了这一现象，以后人们就把此反应叫克莱森重排。重排时烯丙基进入酚羟基的邻位，邻位有取代基时，则进入对位，邻对位都有取代基时，则不发生重排反应。例如：



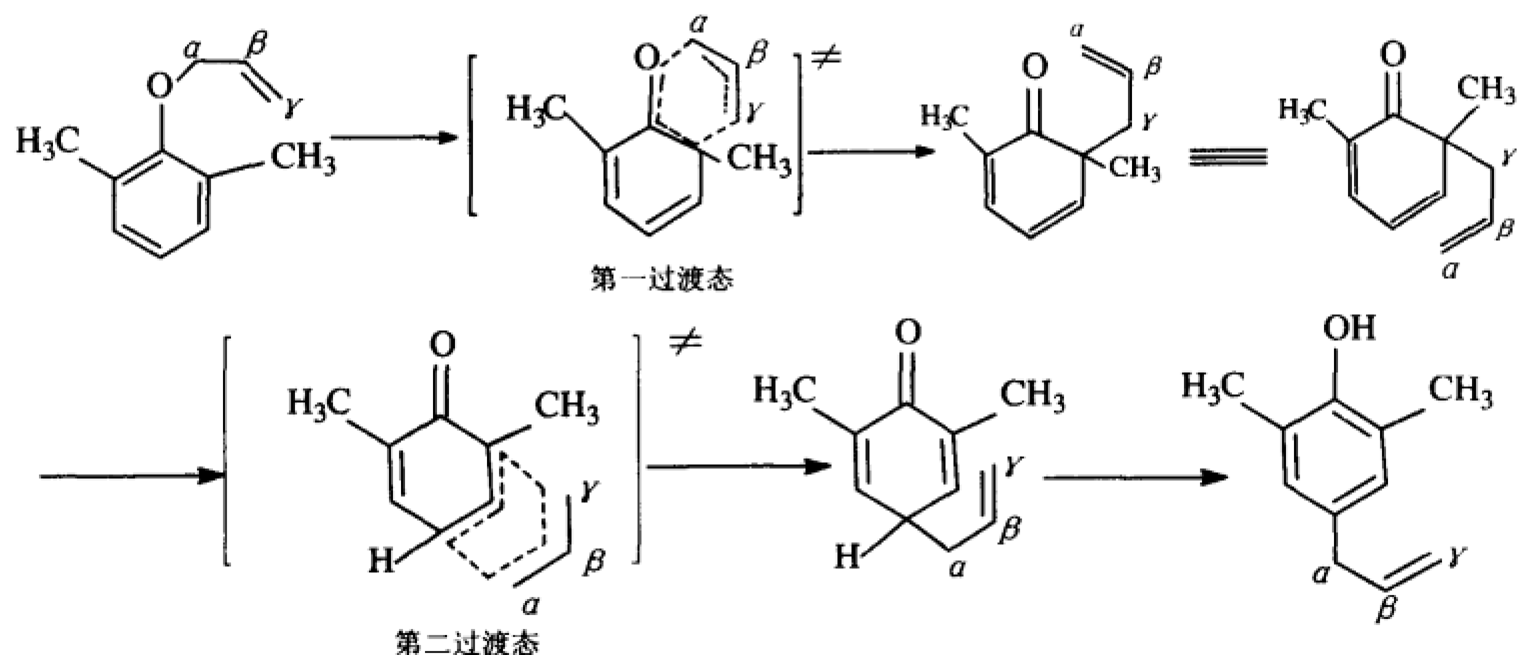
当邻位被甲基占据，则重排到对位。原烯丙基中的 $\alpha$－C 在产物中与苯环相连。



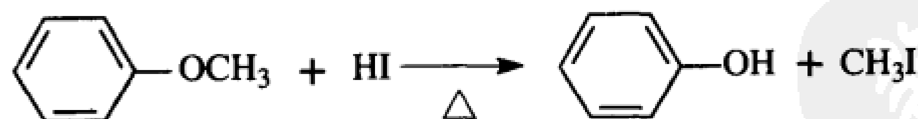

克莱森重排是经过六元环过渡态进行的协同反应。




邻位被占据时重排到对位的反应，实际上是经历了两次环状过渡态而完成的。




芳脂醚与浓的 HI 共热，发生醚键的断裂，一般生成卤代烃和酚。例如：

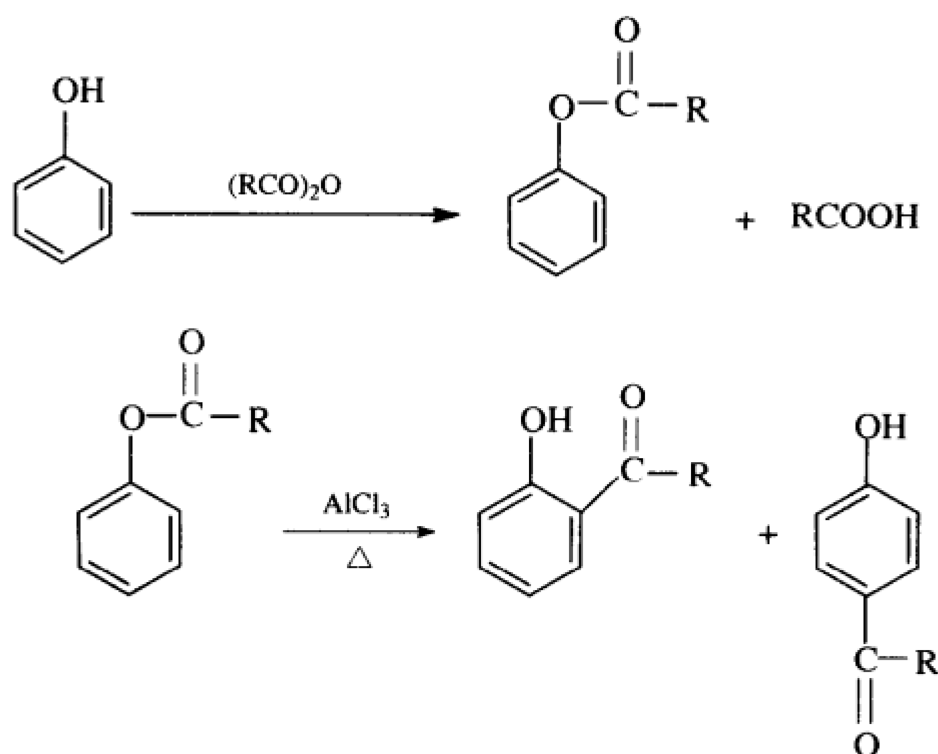



练习题 10.3 克莱森重排本质上是乙烯基烯丙基醚的重排。请描述下列化合物的重排产物。

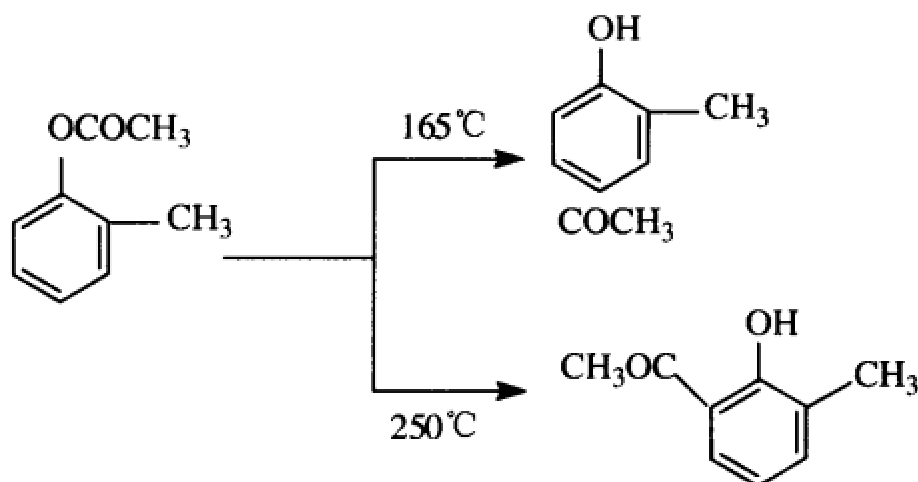



3．成酯反应 酚在酸酐或酰氯存在下才能成酯，酚酯在三氯化铝存在下加热，酰基可重排

到邻位或对位，这种重排称为傅瑞斯（Fries）重排。




邻位和对位产物的比例与温度有关，低温有利于对位，高温有利于邻位，例如：



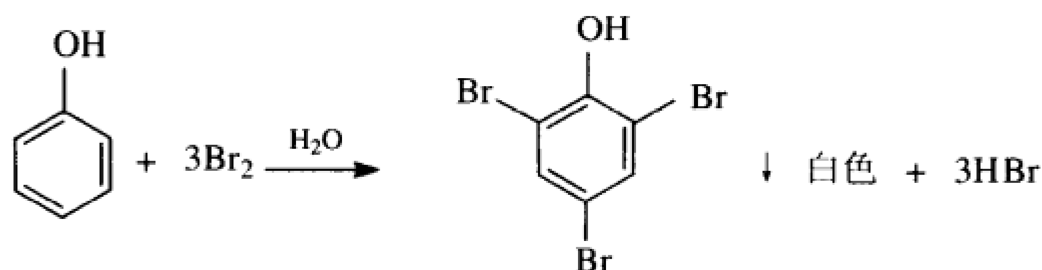

无论是芳香或脂肪族羧酸的酚酯都能进行这种重排，这是一种重要的合成酮酚的方法。若酚的芳环上带有间位定位基就不能发生此重排。

练习题 10.4 甲苯和苯酚均可在傅氏反应条件下进行酰化反应。但苯酚的酰化需要使用较多的三氯化铝，为什么？

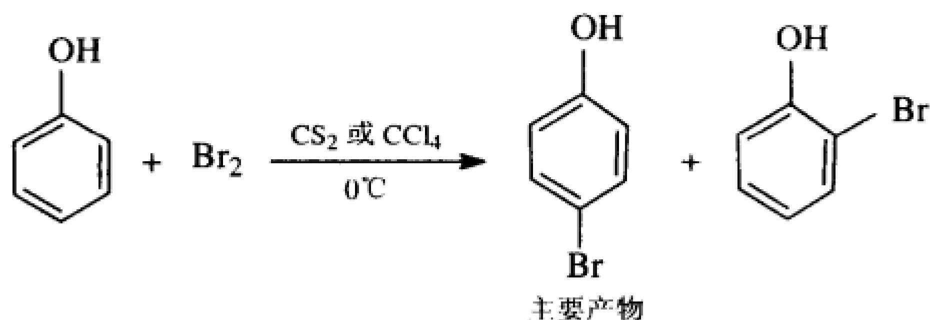
### （二）芳环上的亲电取代反应

由于羟基是致活基团，使苯环活化，因此很容易发生芳环上的亲电取代反应。

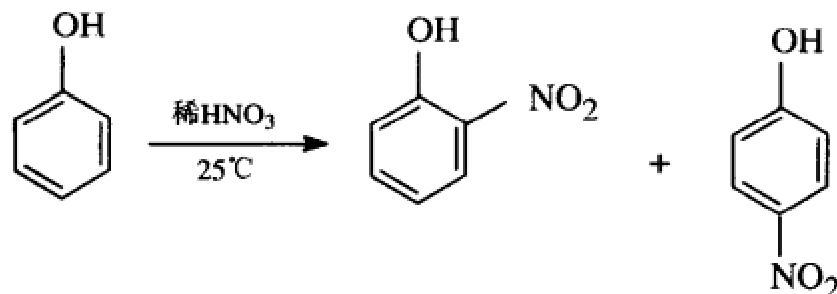
1．卤代反应　苯酚和溴水在室温下很容易发生亲电取代反应，生成三溴苯酚的白色沉淀，由于反应灵敏，现象明显且定量进行，故可用于酚类化合物的定性和定量分析。




在低温下，在非极性溶剂如二硫化碳和四氯化碳中，控制溴的用量，则可得到一溴代物。

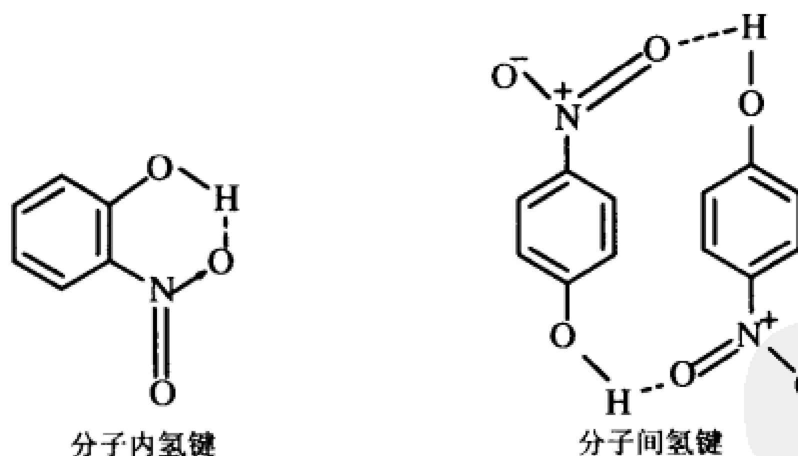



2．硝化反应　苯酚在室温下就很容易用稀硝酸硝化得到邻位（35%）和对位硝基产物（15%）。

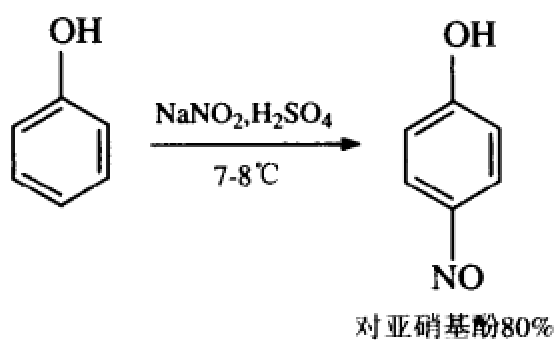



邻位异构体可用水蒸汽蒸馏法分离。因为邻位异构体可形成分子内氢键，不再与水形成氢键，故水溶性小，挥发性大，可随水蒸汽蒸出；而对位异构体可通过分子间氢键形成缔合体，挥发性小，不易随水蒸汽挥发。

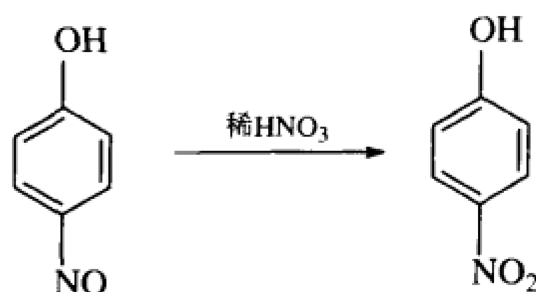
因为苯酚很容易被氧化，所以产率低。特别是制备多硝基取代酚时，更不宜用直接法制备，一般是先磺化再硝化来间接制备多元硝基酚。




苯酚用亚硝酸处理时，形成对亚硝基酚。

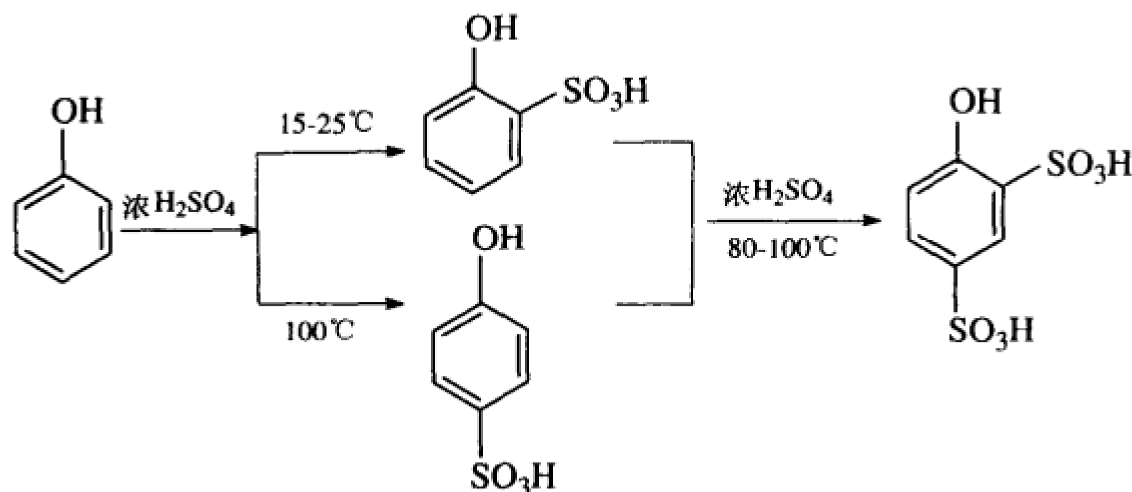


对亚硝基酚用稀硝酸氧化，可得对硝基酚。

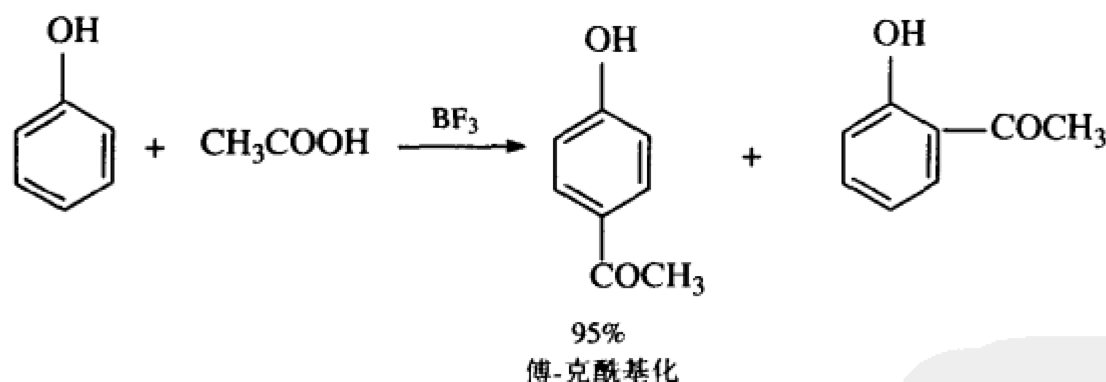



因此，通过苯酚亚硝化—氧化途径，能制得对硝基酚。

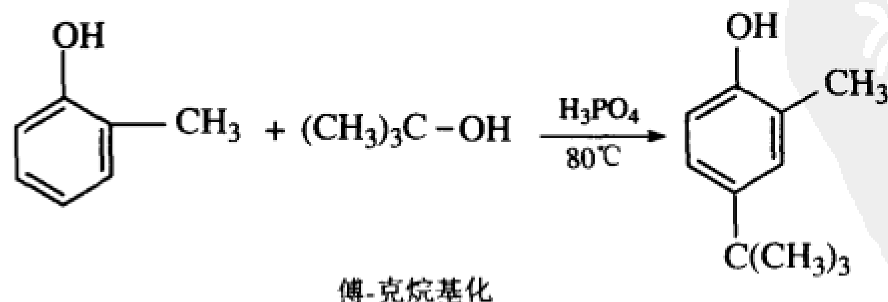
3．磺化反应　苯酚与浓硫酸在15℃～25℃反应时主要得到邻羟基苯磺酸，而在100℃下与浓硫酸反应时，主要得到对羟基苯磺酸。邻对位异构体进一步磺化，均得4-羟基-1,3-苯二磺酸。




4．傅—克反应　酚很容易进行傅—克反应，只是通常不用$AlCl_3$作为催化剂，因为三氯化铝容易与酸生成络合物而使催化剂失活。常用$BF_3$和HF等作为催化剂，可得到较多的对位异构体。例：

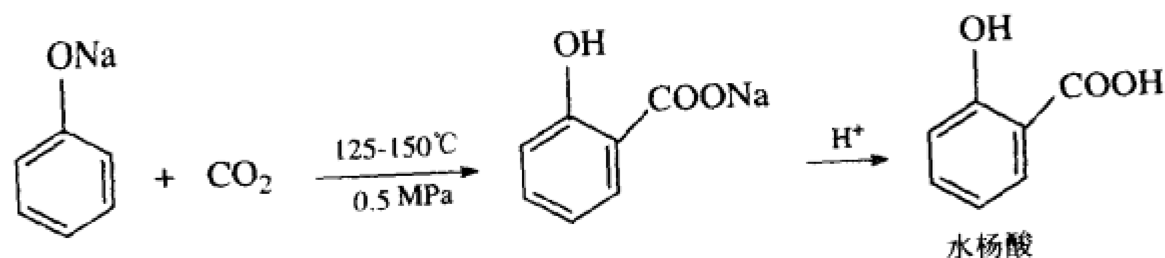


傅-克酰基化



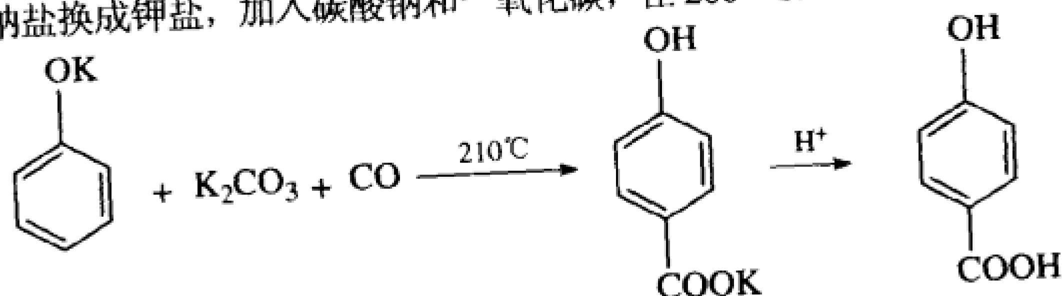
傅-克烷基化

5．柯尔柏—施密特（Kolbe-R.Schmitt）反应　苯酚的钠盐与二氧化碳在高温和压力下反应，生成邻羟基苯甲酸，（又称为水杨酸）的反应称为柯尔柏-施密特反应，这是在芳环上直接引入羧基的一种方法。

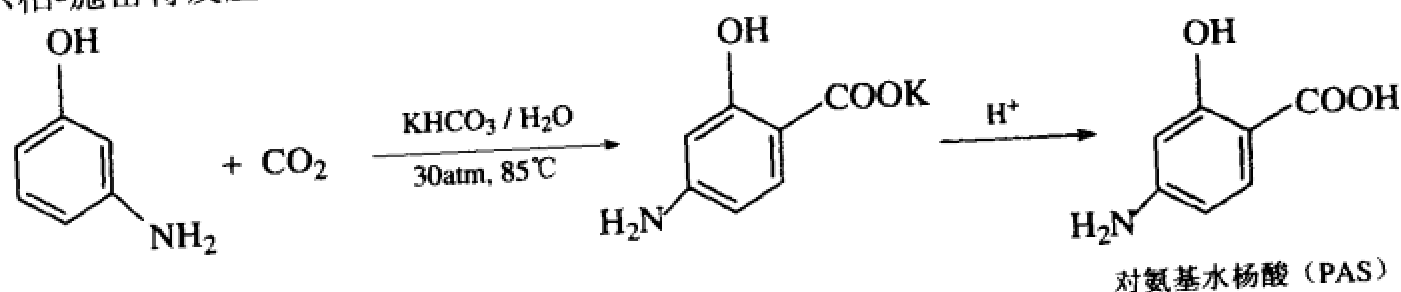



水杨酸的乙酰化产物（又称为乙酰水杨酸，）是解热镇痛药阿司匹林（Aspirin）的主要成分。

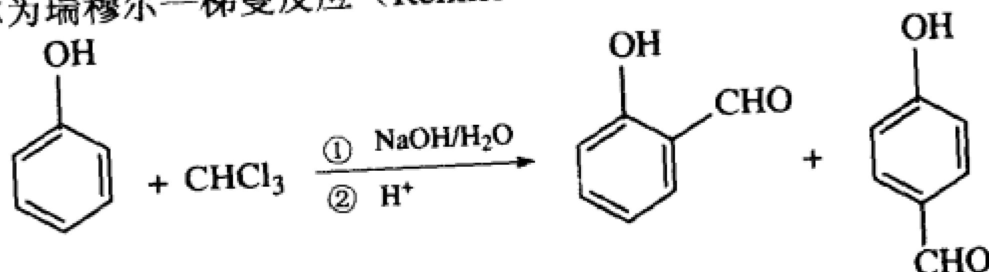
若把苯酚的钠盐换成钾盐，加入碳酸钠和一氧化碳，在200～250℃反应，则生成对羟基苯甲酸。



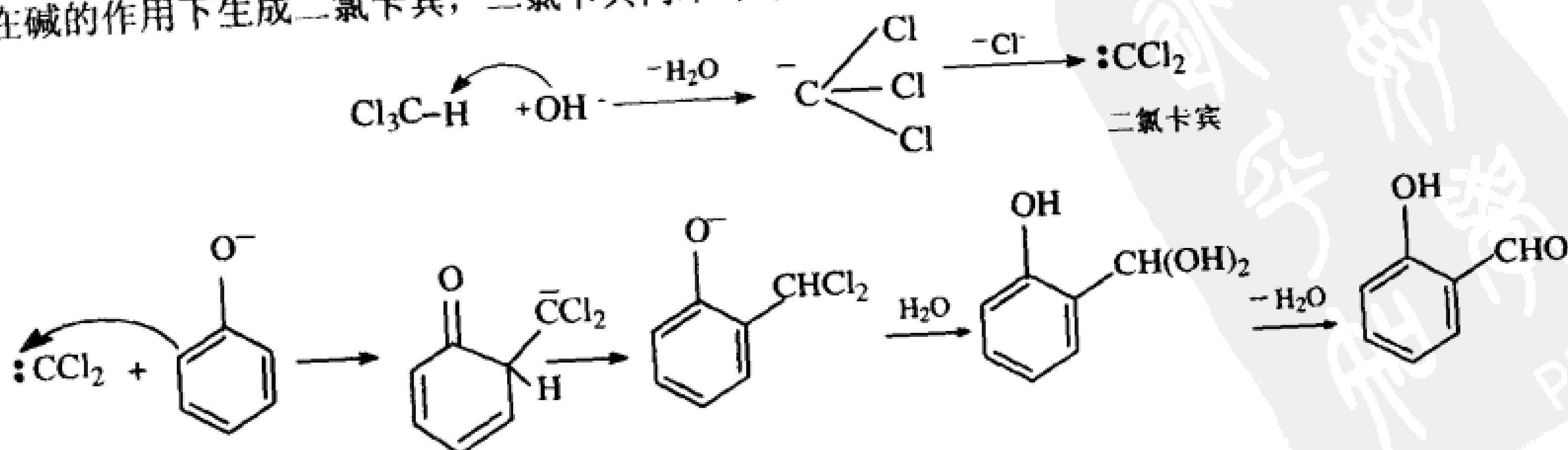

治疗结核病的常用药物对氨基水杨酸（PAS，para-amino Salicylic acid）的工业制法也采用了柯尔柏-施密特反应。




6. 瑞穆尔—梯曼反应　酚类化合物在碱性溶液中与氯仿一起加热，在苯环的邻位或对位引入醛基的反应称为瑞穆尔—梯曼反应（Reimer-Timann Reaction）例如：



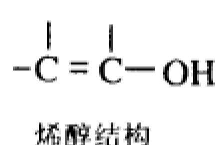

此反应醛基主要进入邻位，当邻位有取代基时才进入对位。反应的机理属卡宾反应，氯仿在碱的作用下生成二氯卡宾，二氯卡宾向苯环进攻而得到产物。



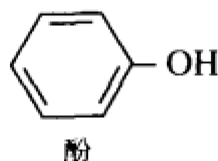
练习题 10.5 制备邻羟基和对羟基苯甲酸可采用柯尔柏-施密特反应。能否采用瑞穆尔-梯曼反应的产物，再氧化而获得？

**（三）其它反应**

1．与三氯化铁的显色反应 大多数具有烯醇结构的化合物遇三氯化铁溶液可发生显色反应。酚类化合物也具有此种结构：

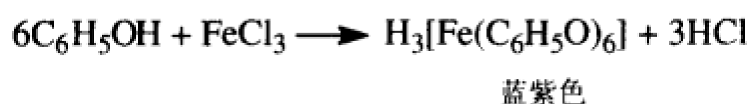


烯醇结构



酚

因而不同的酚遇三氯化铁显示不同的颜色。例如苯酚遇三氯化铁显蓝紫色。

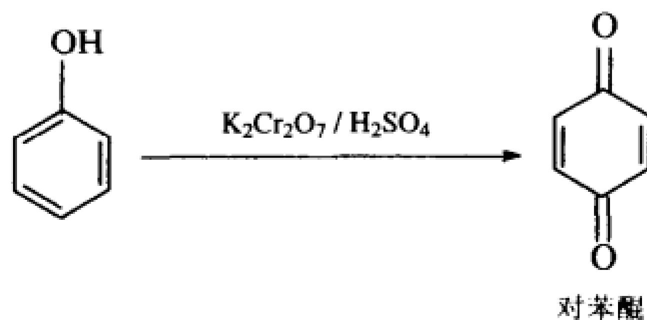


$$6C_6H_5OH + FeCl_3 \longrightarrow H_3[Fe(C_6H_5O)_6] + 3HCl$$

蓝紫色

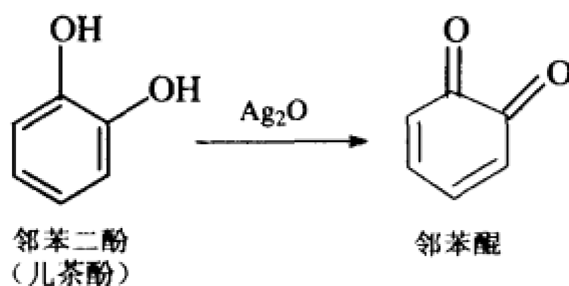
此反应可作为酚的鉴别。

2．氧化反应 酚类化合物很容易被氧化，不仅易被氧化剂如重铬酸钾等氧化，甚至可被空气中的氧所氧化。这就是苯酚在空气中久置后颜色逐渐加深的原因。

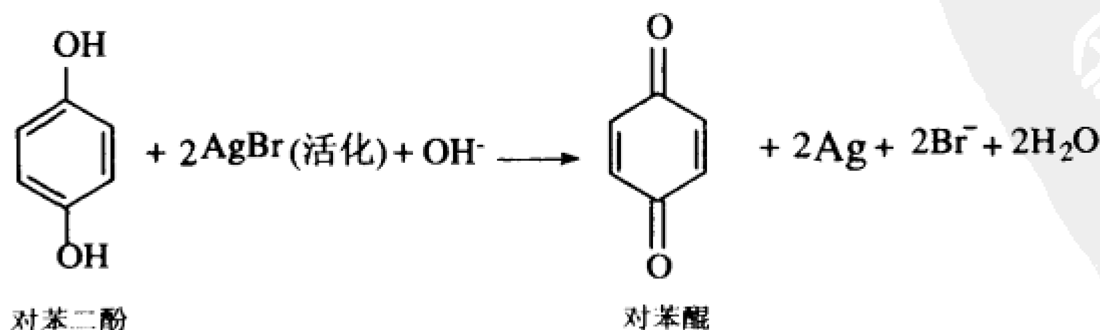


对苯醌

多元酚更容易被氧化。

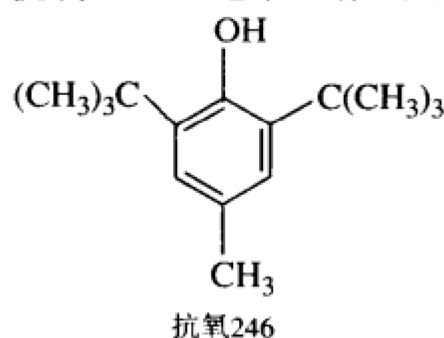


邻苯二酚（儿茶酚） 邻苯醌



对苯二酚 对苯醌

对苯二酚可作为显影剂，就是利用其可将经曝光活化了的溴化银还原成金属银的性质。人们还利用酚类化合物易氧化的特性，将其作为抗氧剂。如：2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚就是一个常用的抗氧剂，俗称“抗氧 246”。连苯三酚（又称焦性没食子酸）也是一个常用的抗氧剂。



抗氧246

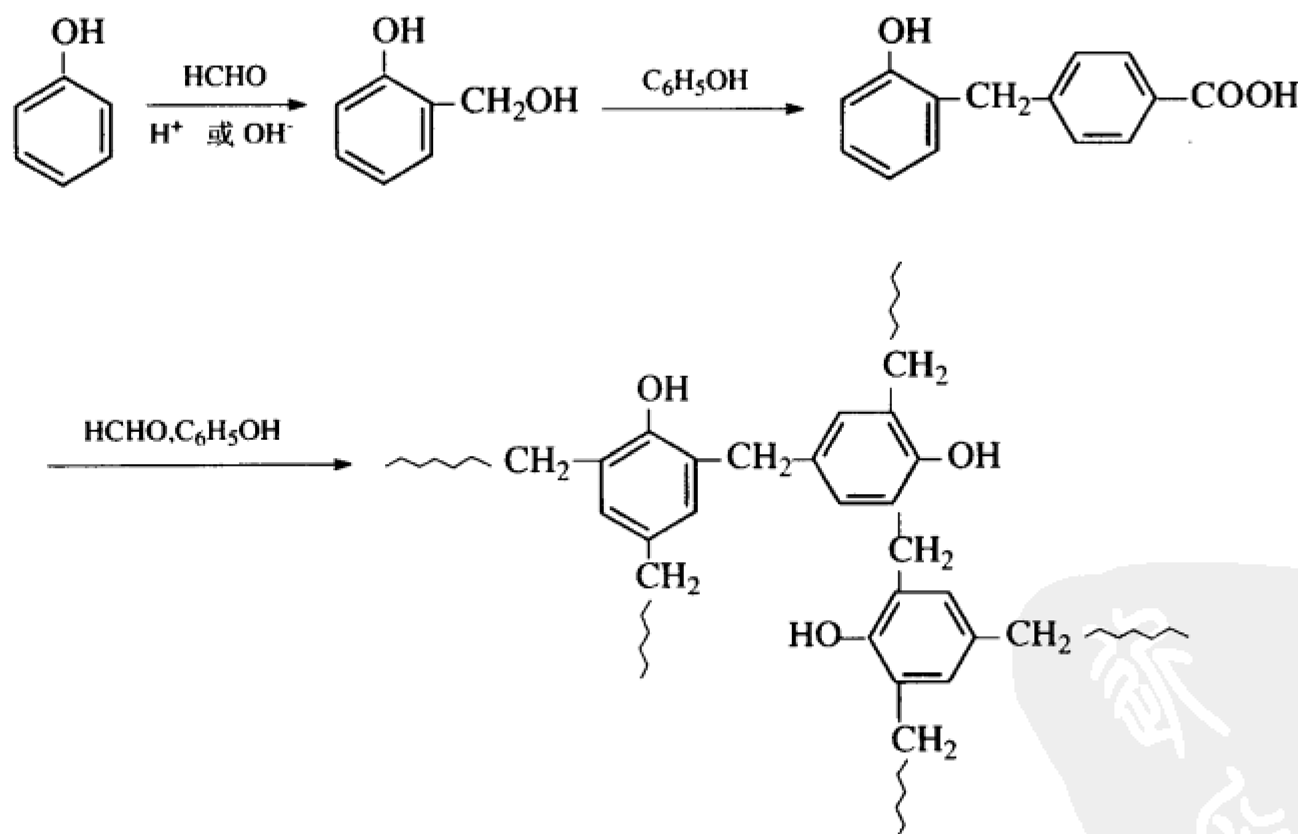


连苯三酚

练习题 10.6 苯酚为无色固体，但实验室中使用的苯酚常具有粉红色，为什么？怎样处理才能得到纯的苯酚？

3．酚-甲醛树脂的形成 合成聚合物极为重要的方法之一是由酚和甲醛反应得到酚醛树脂（电木及与它有关的化合物）。

苯酚在碱性催化剂（氨、氢氧化钠、碳酸钠）或者酸的作用下与甲醛缩合，生成一种酚被 -$CH_2$-键联起来的高分子量的物质。




形成这种聚合物的各个阶段可能是：首先，苯酚和甲醛反应形成邻或对羟甲基苯酚。羟甲基苯酚然后同另一分子苯酚分子反应，失去一分子水，生成两个苯环被一个-$CH_2$-键联结起来的化合物。然后这个过程再继续下去，最终生成高分子量的产物。因为在每一个苯酚分子上有三个易受进攻的位置，所以最终产物会有许多交联键，因而具有一种刚性结构。合成物经一些处

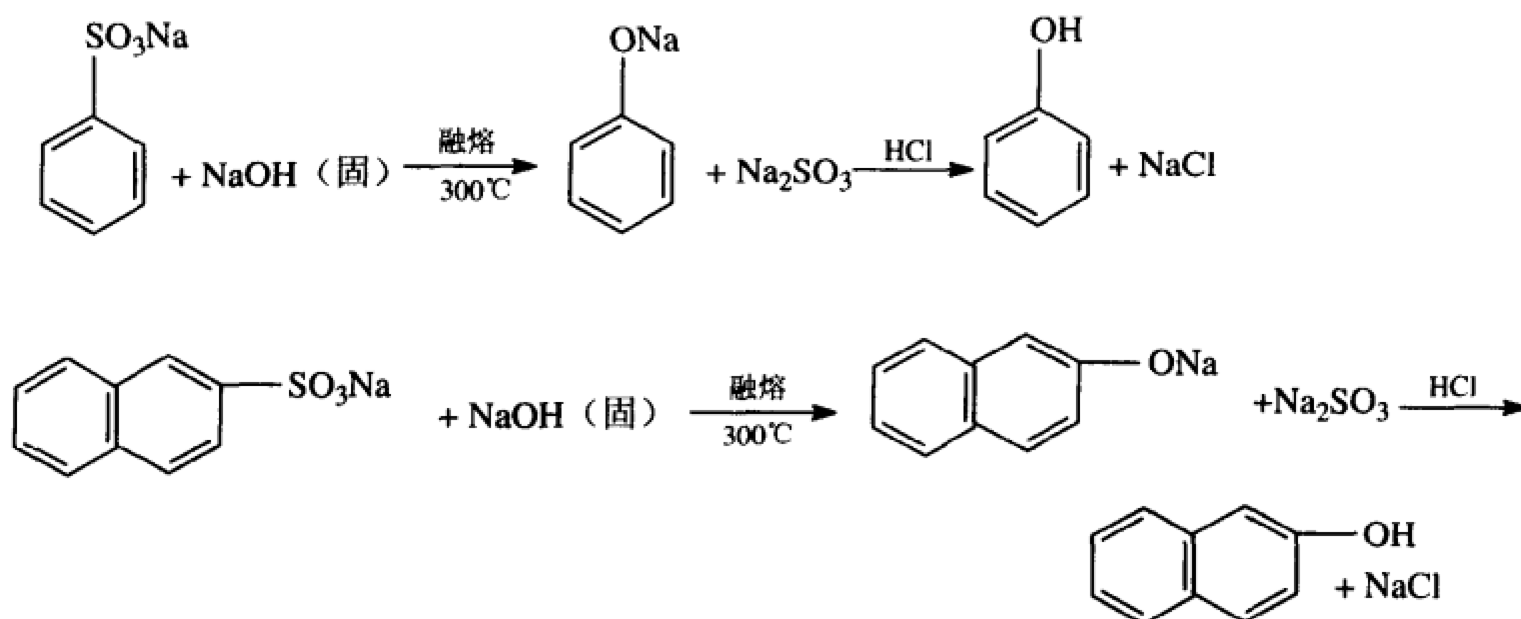
理或加入添加剂一般用作电器的绝缘和日用品。酸催化而聚合的产物在油漆工业占有很重要的位置。

·这个反应既可以看作是甲醛的缺电子碳对苯环的亲电取代反应，也可以看作苯环对羰基的亲核加成反应。碱对反应的催化是通过把苯酚变成更活泼（更为亲核）的苯氧离子。酸对反应的催化是通过把甲醛质子化，因而增加了羰基碳的缺电子性。

## 四、制　　备

### （一）芳香磺酸盐的碱熔法

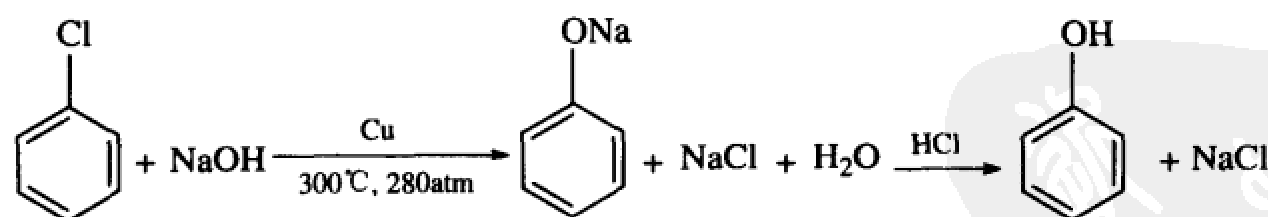
这是一种古老的工业制酚方法，即磺酸基被羟基取代而形成酚。它是具有普遍意义的芳香族亲核取代反应。苯酚和萘酚的最早制备采用此法：




由于反应需要在高温下进行，而只有少数取代的磺酸能经受得起这样强烈的条件，因此限制了该法的应用范围。

### （二）卤代芳烃的水解

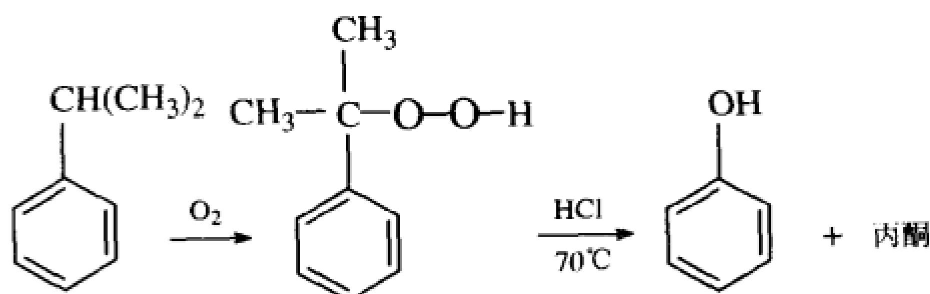
氯代苯在高温高压下，用铜作催化剂，可在碱性条件下水解而得到苯酚。




卤原子直接连接在芳环上是非常不活泼的，因为它能与芳环的大 π 键发生 $p$-π 共轭使得碳卤键更加牢固，所以一般条件是不会发生取代的，除非高温高压的苛刻条件，或者在卤原子的邻对位引入强的吸电子基，例如硝基，三氟甲基等。

### （三）异丙苯法

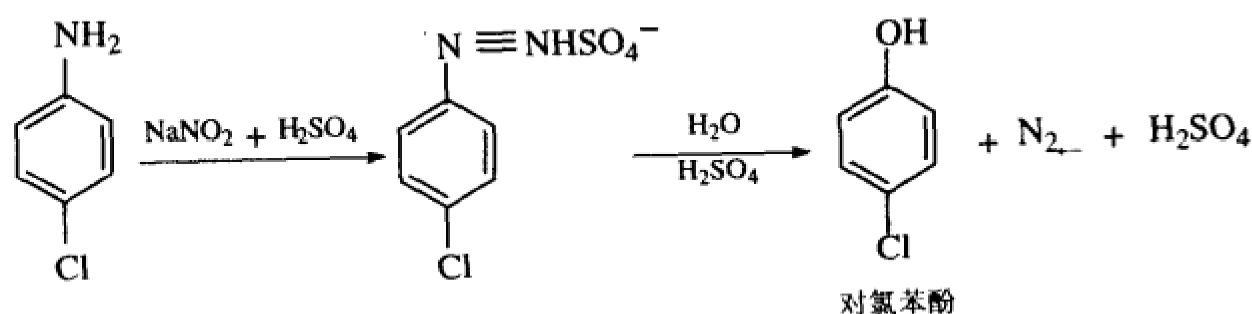
这是四十年代初开始发展起来的工业上生产苯酚的方法。目前仍在沿用，此法不仅得到苯酚，而且还得到另一种重要的工业原料丙酮。



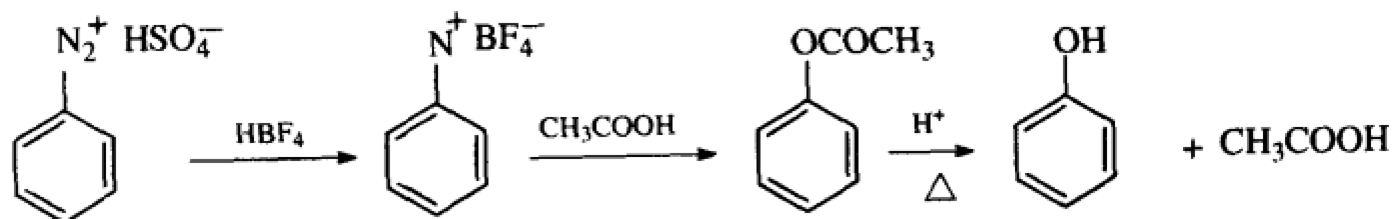

据统计，1968 年的苯酚世界总产量是 150 万吨，其中 70%是异丙苯法生产的。一套现代化的生产设备，可年产苯酚 20 万吨。

**（四）重氮盐的水解**（见十三章）

这是苯环上间接引入羟基的方法。尤其是制备邻、对位卤素、硝基、氰基和氨基的酚，必须采用此法而不能采用磺酸盐碱融熔法，因为这些官能团对碱熔很敏感。例如：

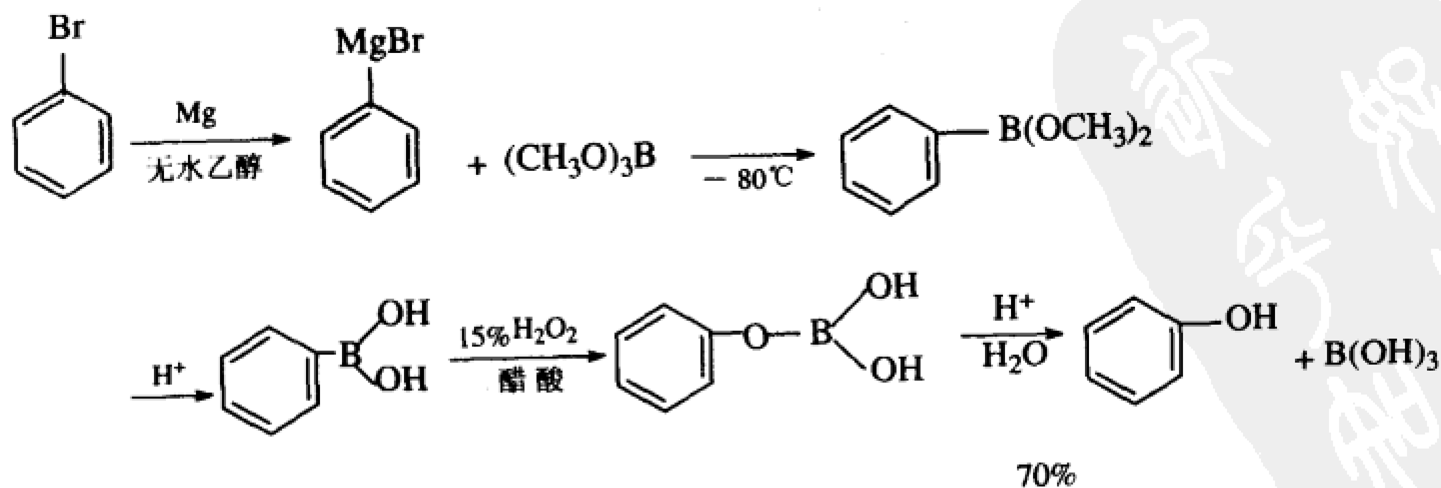



有时也把重氮盐先转化为羧酸酯，而后再水解产生酚，这比直接水解重氮盐多了一步的反应，但有时这样做酚的产量较高。如：




**（五）格氏试剂——硼酸酯法**

由于卤代苯的卤原子不活泼，一般条件不能制备酚，但把它制成格氏试剂之后再采取加硼酸酯，酸性条件下经过氧化氢氧化，再水解可得到酚。



练习题 10.7　写出邻甲苯酚与下列试剂反应的主要产物。

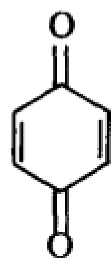
1. $NaOH/H_2O$　　2. $(CH_3)_2SO_4/NaOH$　　3. $Br_2/H_2O$
4. (1)$(CH_3CO)_2O$　　(2) 乙酐和 $AlCl_3$/25　　5. $Br_2/CS_2$
6. $H_2SO_4$/25　　7. $H_2SO_4$/105　　8. 浓 $HNO_3$
9. $HNO_3$（稀）/冷　　10. $CHCl_3$, NaOH

# 第二节　醌

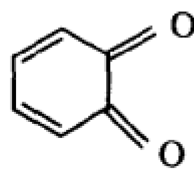
## 一、分类和命名

醌是一类特殊的环状不饱和二酮，醌类化合物可以由相应的芳香族化合物而制得，但醌环并不具有芳香族化合物的特性。醌类分子中都具有 =⟨⟩= （对醌式）或 （邻醌式）的结构单位，这样的结构叫醌型结构。具有醌型结构的化合物大多具有颜色。醌类化合物普遍存在于色素，染料和指示剂化合物中。醌类化合物不是芳香族化合物，但根据其骨架可分为苯醌，萘醌，蒽醌，菲醌等。

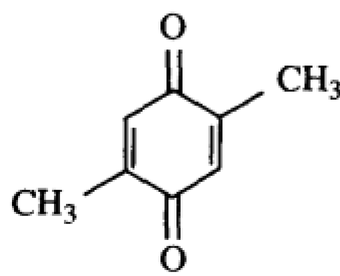
醌是作为相应芳烃的衍生物来命名的。例如：苯得到的醌称为苯醌，萘得到的醌称为萘醌等等。



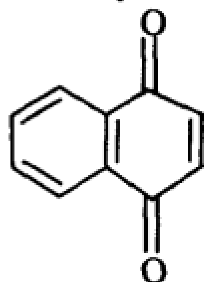
对苯醌（1,4-苯醌）
*p*- benzoquinone
1,4-benzoquinone



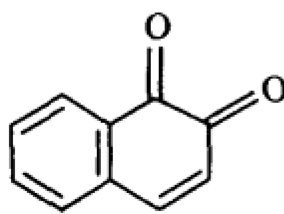
邻苯醌（1,2-苯醌）
*o*- benzoquinone
1,2-benzoquinone



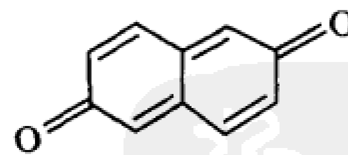

2,5-二甲基-1,4 苯醌
2, 5-dimethyl-1,4-benzoquinone



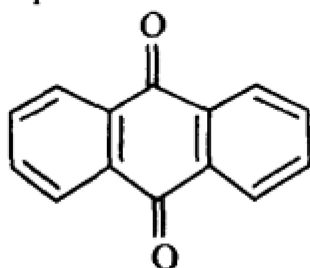
1,4-萘醌
1,4-naphthoquinone



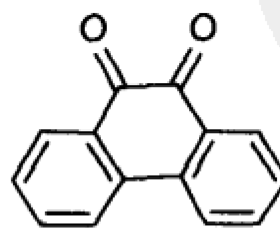
1,2-萘醌
1,2- naphthoquinone



2,6-萘醌（跨萘醌）
2,6- naphthoquinone

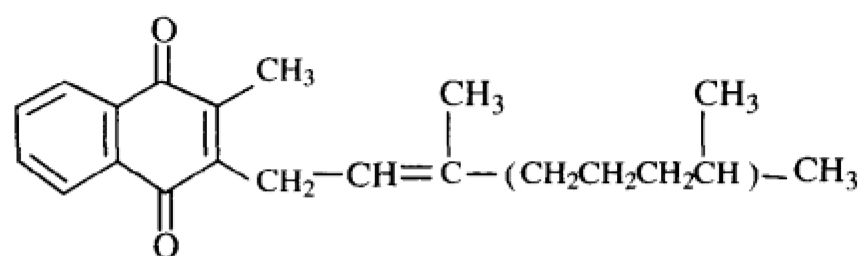


9,10-蒽醌
9,10-anthraquinone

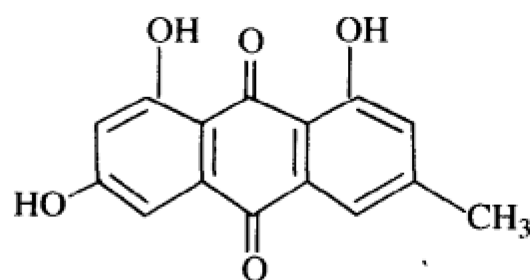


9,10-菲醌
9,10-phenanthrenequinone

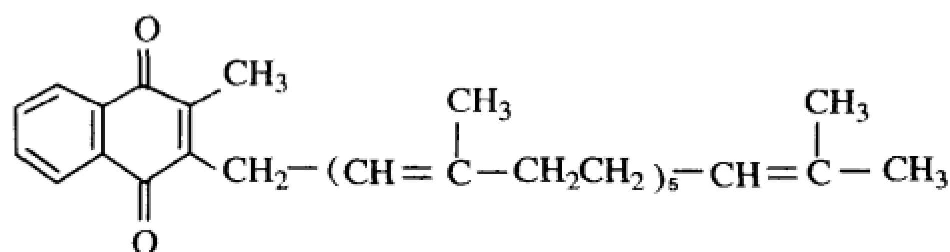
醌类化合物在自然界分布很广，与药物有关的醌类化合物大都是从中草药中提取分离而获得。例如重要的化合物维生素 K 类，它们属于萘醌类化合物。大黄素和茜素属于蒽醌类化合物，辅酶 $Q_{10}$ 则属于苯醌类化合物。其结构如下：



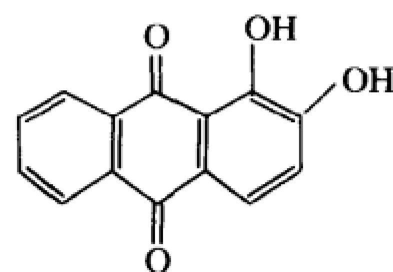
维生素 $K_1$（抗凝药）



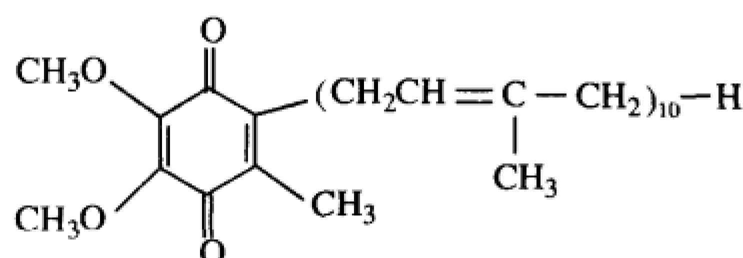
大黄素（泻下药）



维生素 $K_2$（抗凝药）



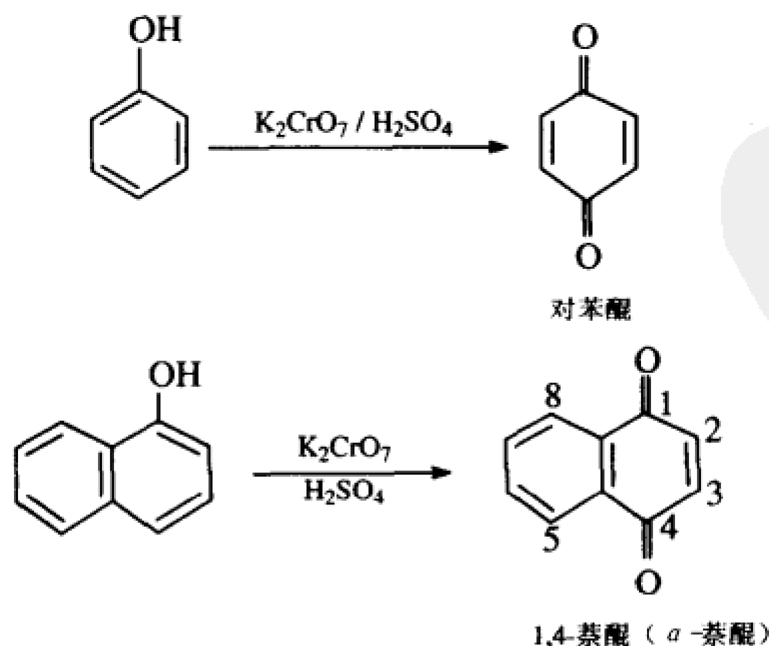
茜素（红色染料）

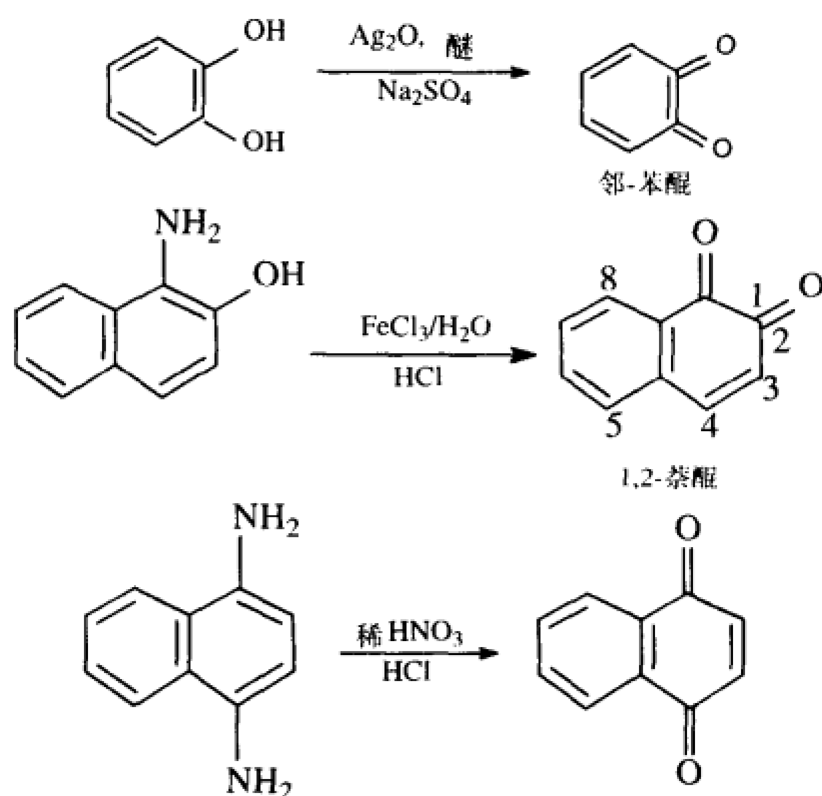


辅酶 $Q_{10}$（酶激活剂）

## 二、制　备

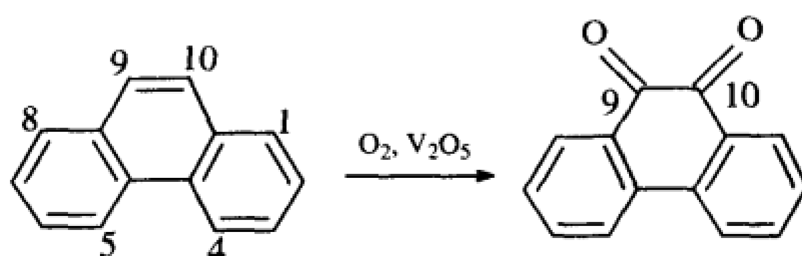
苯醌和萘醌是通过一元和二元羟基或者氨基衍生物的氧化而获取的，也可以用氨基萘酚和氨基苯酚氧化得到相应的萘醌和苯醌。



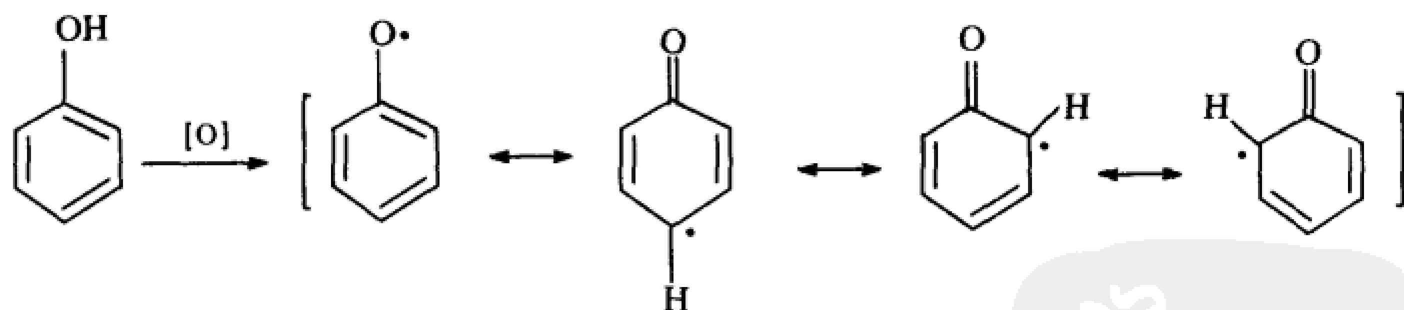



蒽醌和菲醌可以通过相应的蒽和菲直接氧化制得。由于蒽和菲的 9，10 位两个位置特别地活泼，所以容易被氧化：

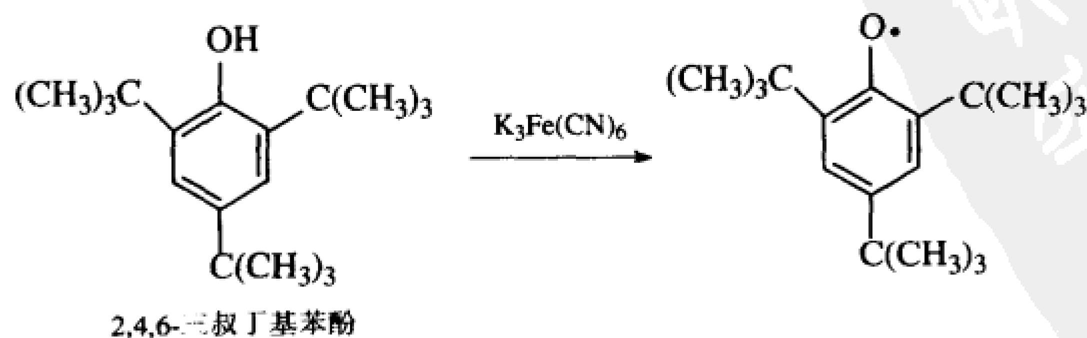
例如：




苯酚氧化成对苯醌，产率很低，因在氧化时先生成苯氧自由基，它很活泼，可以被继续氧化成醌，但也可能进行其它自由基反应，例如进行聚合反应，因而影响了醌的产量：

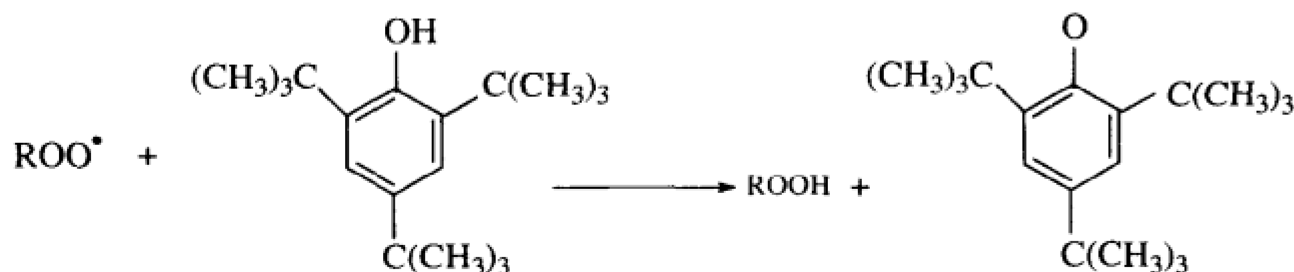



但 2,4,6-三叔丁基苯酚氧化所产生的自由基却很稳定：

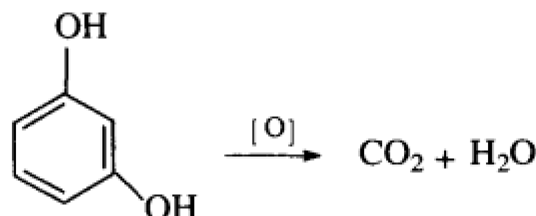



此自由基之所以稳定，是因为三级丁基体积较大，阻碍了试剂的进攻，所以常把这类酚叫做障

碍酚。它是一种很有用的抗氧剂，因其酚羟基的氢易被自动氧化过程中的自由基中间体——如烃基过氧自由基夺去，从而使自动氧化的自由基连锁反应终止。同时生成稳定的自由基，如：

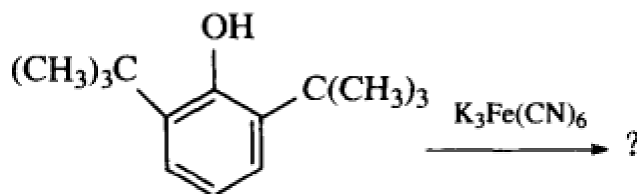



上面介绍的制醌方法中，使用了不同的氧化剂，但对一个具体的化合物来讲，究竟使用哪一种氧化剂最好，需通过实验而确定。但要注意的是间苯二酚不能氧化成相应的间苯醌，从价键来考虑，它也是不能存在的，即便采用温和的条件，也只会氧化成二氧化碳和水。




练习题 10.8　蒽醌和菲醌都可以通过相应的蒽和菲直接氧化得到，为什么苯醌和萘醌不能用相应的苯和萘氧化而直接得到？

练习题 10.9　2,6-二叔丁基苯酚用 $K_3Fe$（CN）6 氧化的产物是什么？

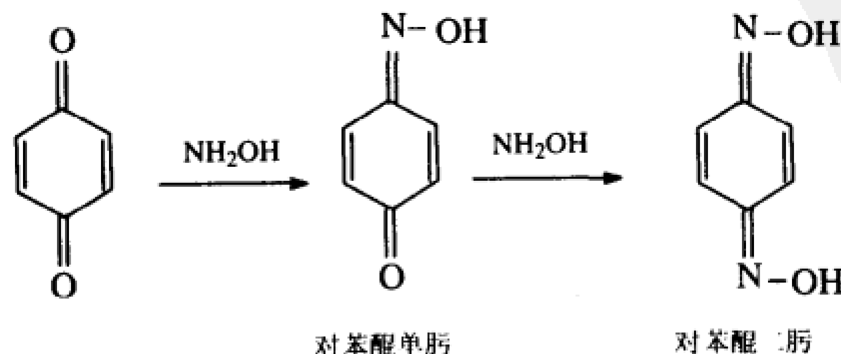



## 三、对苯醌的反应

对苯醌是一个环烯酮，相当于 $\alpha,\beta$ 不饱和酮。它具有羰基，双键及共轭烯酮结构，所以能进行羰基的亲核加成，双键的亲电加成，烯酮的1,4或1,6共轭加成反应。另一种反应就是对苯醌还原成氢醌（芳香体系）以及氢醌被氧化成醌（环烯酮体系）。下面将介绍一些有代表性的反应。

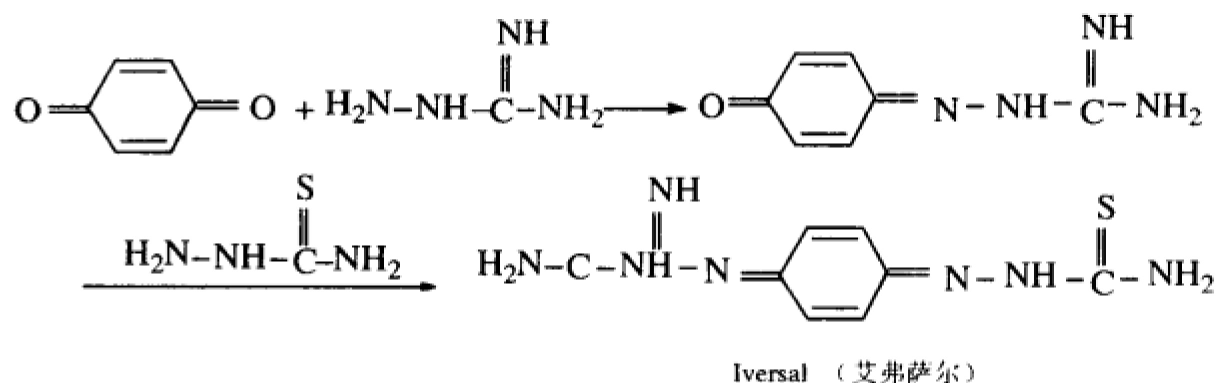
**（一）羰基的反应**

1．与氨的衍生物反应　对苯醌可以与氨的微生物羟氨和胺等反应，生成相应的微生物。



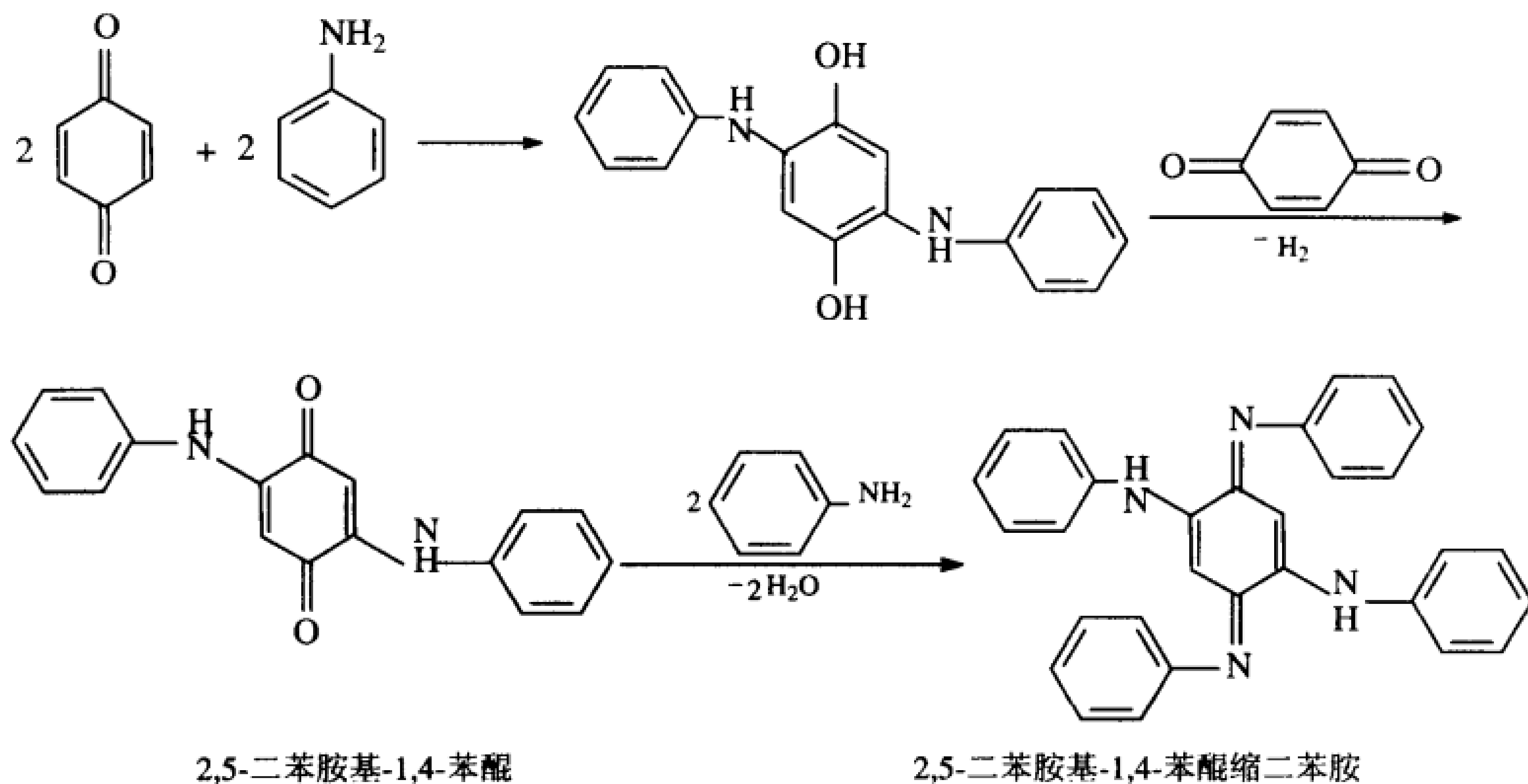

对苯醌单肟　　对苯醌二肟

对苯醌还能在酸性溶液中分别与胍和氨基硫脲发生反应生成两种氨衍生物缩合的产物：

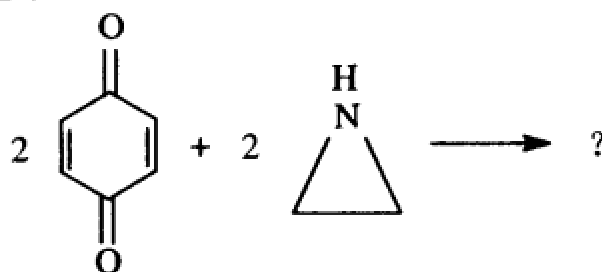



该产物是一强碱性物质，为铜棕色晶体，熔点 193℃。可用作口腔和咽喉的消毒剂，商品名为艾弗萨尔。

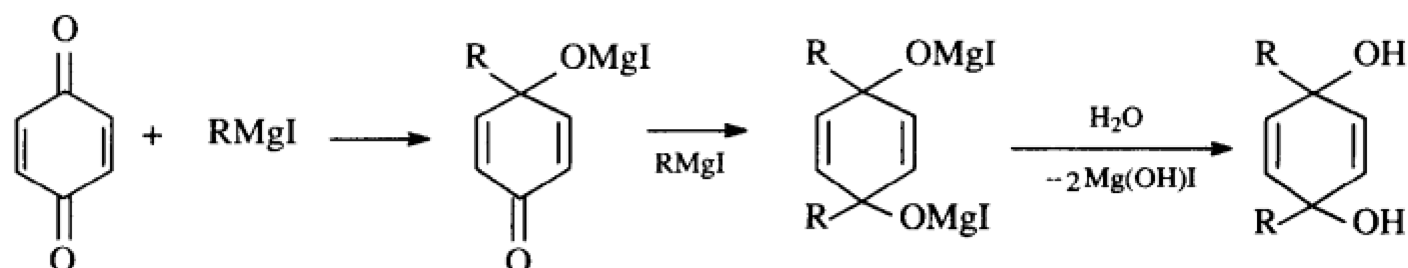
苯胺的氮上富电子，可作为亲核试剂与对苯醌发生 1,4-加成反应，生成 2,5-二苯胺基-1,4-苯醌，多余的苯胺还能与产物的羰基进一步反应，生成 2,5-二苯胺基-1,4-苯醌缩二苯胺：




练习题 10.10　完成下列反应：

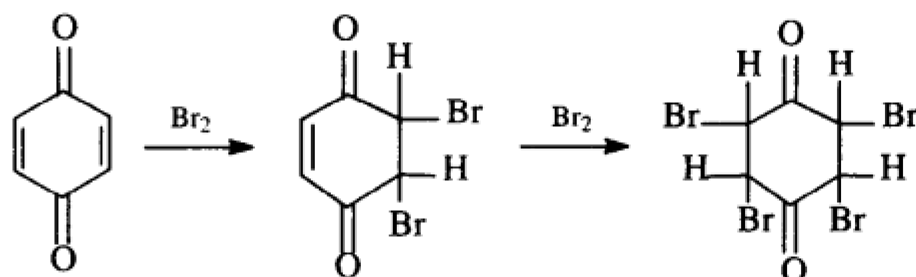


2. 与格氏试剂的反应　格氏试剂先与对苯醌的第一个羰基进行加成反应，然后与第二个羰基进行加成反应。

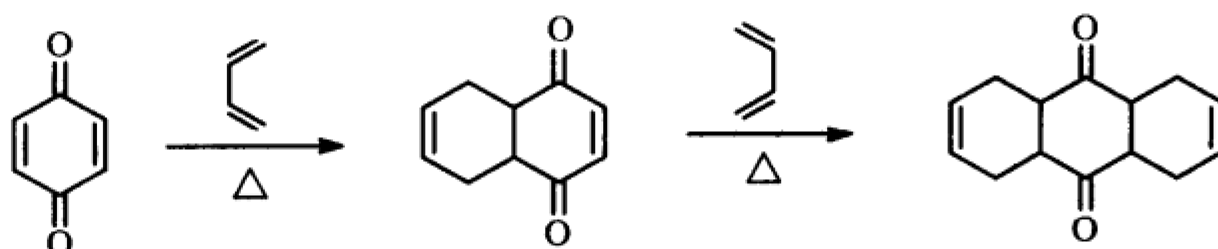



**（二）碳碳双键的加成反应**

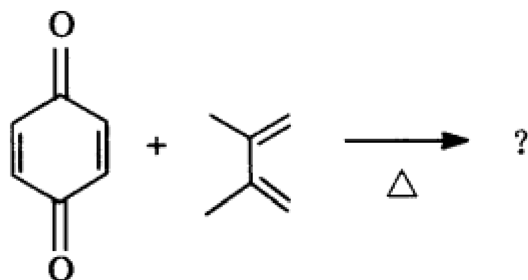
对苯醌中的碳碳双键可以与卤素（$Cl_2$,$Br_2$）等亲电试剂发生加成反应。例如：




对苯醌中的烯键，受两个羰基的影响，成为一个典型的亲双烯体，可与共轭二烯烃发生狄尔斯-阿尔德（Diels-Alder）反应。例如：

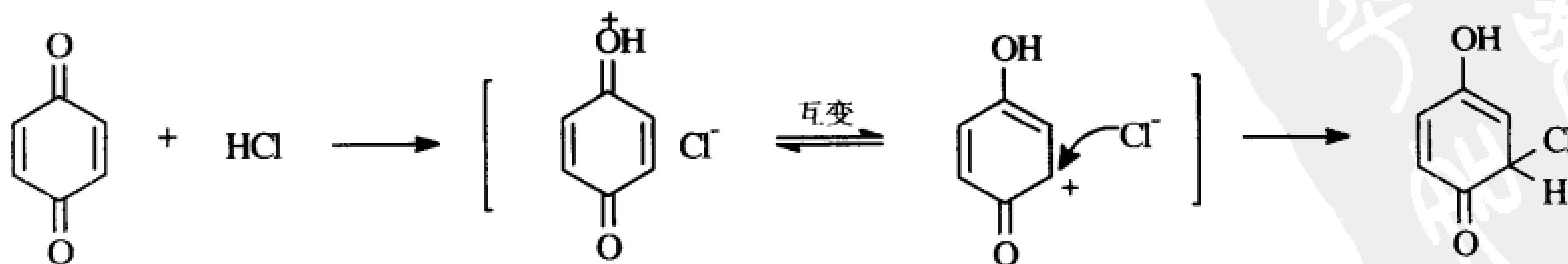


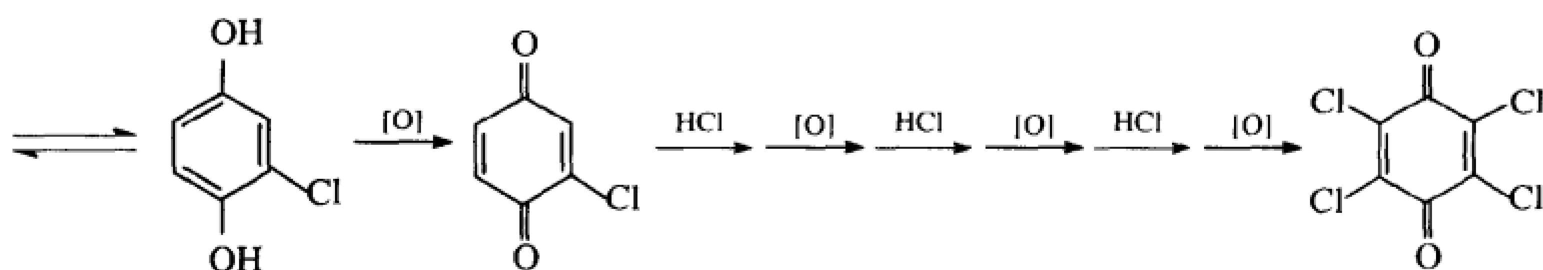

练习题 10.11　完成下列反应：



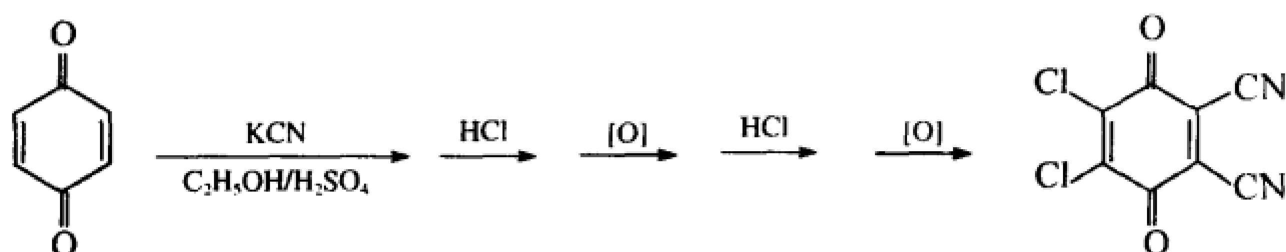

**（三）共轭烯酮的加成反应**

1．1,4-共轭加成反应　对苯醌与氯化氢加成、氧化得一氯代对苯醌，再经三个这样的过程得 2,3,5,6-四氯-1,4-苯醌。



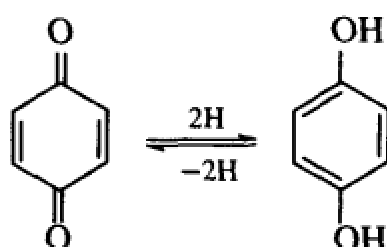



氰化氢与对苯醌的 1,4-加成反应需把氰化钾水溶液加到含有硫酸的对苯醌乙醇溶液中进行反应，得到 2,3-二氰基氢醌，经氧化，再与氯化氢反应则得到 DDQ（2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzo-quinone）。

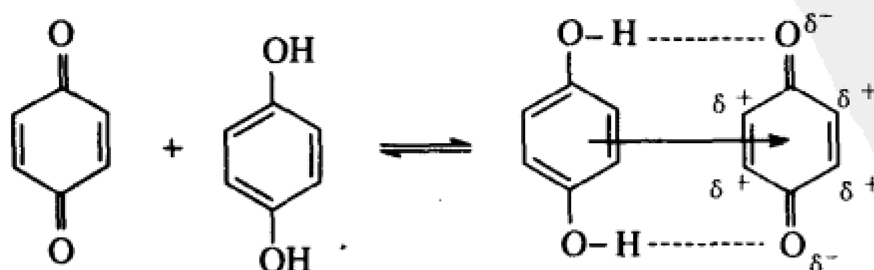



DDQ 相对与四氯-1,4 苯醌是一个更好的脱氢试剂，从 60 年代起一直把它用于甾族化合物的研究，起脱氢的作用，在其它类型化合物的研究中它的应用范围也在不断地扩展。

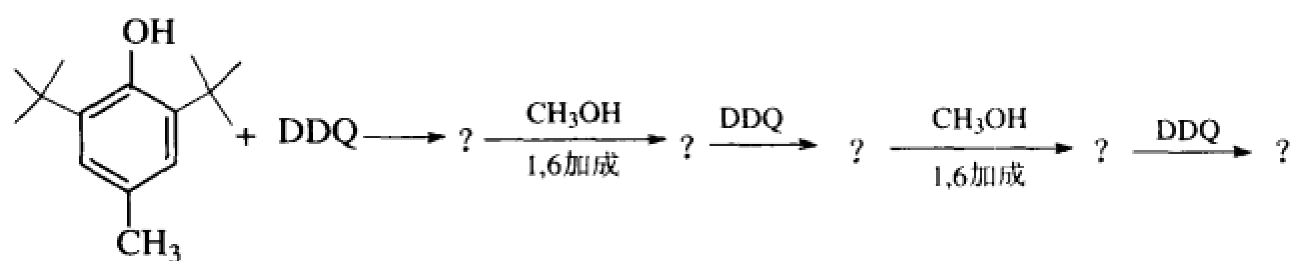
2. 1,6-共轭加成反应　对苯醌在亚硫酸水溶液中，经 1,6-加氢被还原成对苯二酚（又称氢醌），这是氢醌氧化成对苯醌的逆反应。




对苯醌与对苯二酚能形成 1∶1 难溶于水的分子配合物（一种深绿色闪光的晶体）又叫醌氢醌。这种配合物的形成是两种分子中原电子体系相互作用的结果。氢醌分子中的 π 电子“过剩”，而对苯醌分子中的 π 电子“缺少”，两者之间发生电子授受现象，形成了授电子配合物（又称电子转移配合物）。此外，分子间的氢键对配合物的稳定性也有一定作用。



练习题 10.12 完成下列反应：




提示：DDQ 能使酚羟基上的氢和甲基上的氢同时脱去一分子氢。

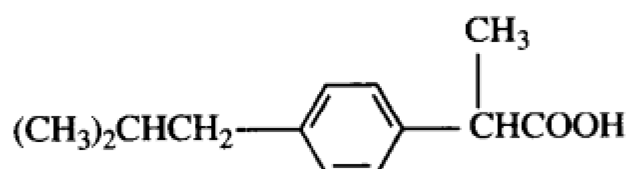
（罗 智）

# 第十一章

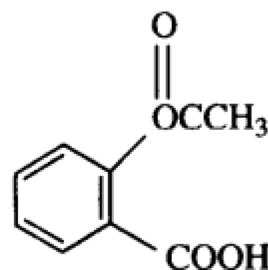
# 11 羧酸和取代羧酸

分子中具有羧基（carboxyl）的化合物称为羧酸（carboxylic acids)。羧基可以—COOH 表示。羧酸又可看作是烃分子中的氢被羧基取代的衍生物，因此，羧酸通式可写为 RCOOH 或 ArCOOH。羧酸分子中烃基上的氢原子被其它原子或原子团取代的化合物称为取代羧酸（substituted carboxylic acids)。

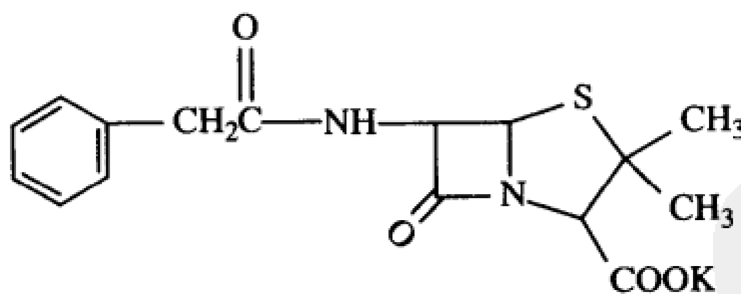
羧酸或取代羧酸广泛存在于自然界中。许多羧酸或取代羧酸是动植物代谢的中间产物，有些羧酸和取代羧酸参与动植物的生命过程，有些羧酸和取代羧酸具有生物活性，所以，羧酸和取代羧酸都是与药物关系十分密切的重要有机酸。有的药物结构本身就是羧酸、取代羧酸或其衍生物。例如：




布洛芬（抗炎镇痛药）




阿司匹林（解热镇痛药）




青霉素 G 钾（抗菌剂）

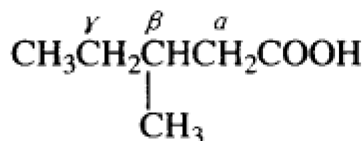
## 一、分类和命名

羧酸根据分子中与羧基相连烃基结构的不同和羧基数目的不同，可分为脂肪、芳香；饱和、不饱和；一元和多元羧酸等。取代羧酸根据取代基的不同，分为卤代酸、羟基酸、氨基酸、氧代酸（羰基酸）等。羟基酸又可分为醇酸和酚酸，羰基酸分为醛酸和酮酸。各类取代酸还可根

据取代基和羧基的相对位置，分为 α-、β-、γ-等取代羧酸。

羧酸的命名常用俗名和系统名。俗名通常根据其来源而得，如 HCOOH 是 1670 年从蚂蚁蒸溜液中分离得到，故称蚁酸；$CH_3COOH$ 是 1700 年从食醋中得到，故称醋酸。一些从自然界中得到的取代酸也常用俗名，如 $CH_3CH(OH)COOH$ 是在 1850 年从酸奶中得到，称为乳酸。相当一部分羧酸和取代羧酸都有俗名。

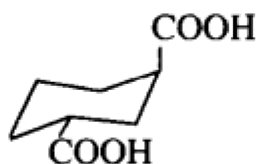
羧酸的系统命名原则与醛相同，即选择含羧基的最长碳链为主链，并从羧基碳原子开始，用阿拉伯数字标明主链碳原子的位次。简单的羧酸习惯上也常用希腊字母标位，即以与羧基直接相连的碳原子位置为 α，依次为 β、γ、δ……等，最末端碳原子可用 ω 表示。例如：



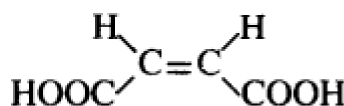
3-甲基戊酸或 β-甲基戊酸
3-methglvaleric acid



2-丁烯酸（巴豆酸）
2-butenoic acid

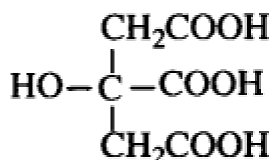


(1*R*,3*R*)-1,3-环己烷二羧酸
(1*R*,3*R*)-1,3-cyclohexanedicarboxylic

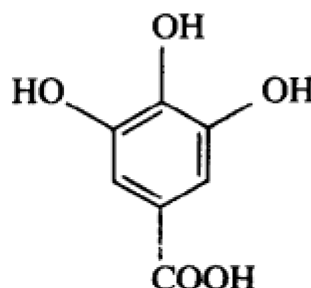


顺丁烯二酸（马来酸，缩水苹果酸）
*cis*-butendioic acid（maleic acid）

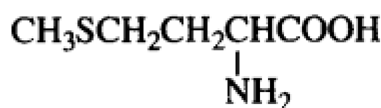
取代羧酸的命名是在羧酸名称中标明取代基的位置和名称。例如：



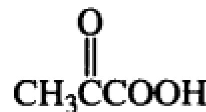
3-羟基-3-羧基戊二酸（枸橼酸或柠檬酸）
3-hydoxy-3-carboxypentandioic acid



3,4,5-三羟基苯甲酸（没食子酸）
3,4,5-trihydoxybenzoic acid



2-氨基-4-甲硫基丁酸(蛋氨酸)
methionine

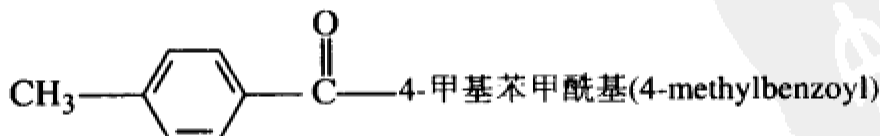


丙酮酸或 2-氧代丙酸
pyruvic acid

羧酸的英文名称，在 IUPAC 命名法中是把相应碳原子数的母体烃去掉其名称的词尾 e，加上 oic acid。如上述例子中 2-丁烯酸其相应母体烃为四个碳原子的烯，英文名称为 2-butene，变为酸名称则为 2-butenoic acid。

羧酸分子中除去羧基中的羟基后所余下的部分称为酰基（acyl），根据相应的羧酸命名。例如：

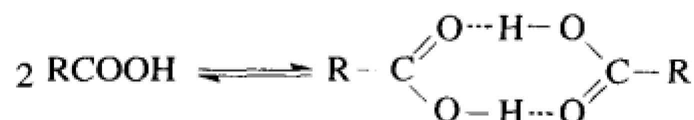


## 二、物理性质

低级的饱和一元羧酸为液体，$C_4$～$C_{10}$的羧酸都具有强烈的刺鼻气味或恶臭。如丁酸就有腐败奶油的臭味，许多哺乳动物皮肤上的排泄物就含有这些羧酸，而虱子就专找带有微量丁酸臭味的动物作为寄生地，这也就是长时间不洗澡、不换衣服会长虱子的一个原因。高级的饱和一元羧酸为蜡状固体，挥发性低，没有气味。脂肪族二元羧酸和芳香羧酸都是结晶固体。

在羧酸分子的羧基中，羰基氧是氢键中的质子受体，羟基氢则是质子给体（羟基氧由于和羰基共轭，很难作质子受体），因此，羧酸分子间可以形成氢键。液态甚至气态羧酸都可能有二聚（缔合）体存在。



因此，羧酸的沸点比分子量相近的醇的沸点高的多。例如：甲酸沸点（100.5℃）比相同分子量的乙醇沸点（78.3℃）高；乙酸的沸点（118℃）比丙醇的沸点（97.2℃）高。羧酸的沸点通常随分子量增大而升高。

羧酸与水也能形成很强的氢键，所以丁酸比同数碳原子的丁醇在水中的溶解度要大一些。在饱和一元羧酸中，甲酸至丁酸可与水混溶；其它羧酸随碳链的增长，憎水的烃基愈来愈大，水溶性迅速降低。高级一元羧酸不溶于水，而溶于有机溶剂中。多元酸的水溶性大于同数碳原子的一元羧酸；而芳香羧酸水溶性小。

饱和一元羧酸的熔点也随碳原子的增加而呈锯齿形上升，即偶数碳原子的羧酸比相邻两个奇数碳原子的羧酸熔点高。二元羧酸由于分子中碳链两端都有羧基，分子间的引力大，熔点比分子量相近的一元羧酸高的多，一些常见羧酸的物理常数如表 11-1 所示。

**表 11-1 羧酸的物理常数**

| 名称 | 熔点/℃ | 沸点/℃ | 溶解度(g/100g$H_2O$) | p$K_a$(25℃) |
|---|---|---|---|---|
| 甲酸（蚁酸） | 8.4 | 100.5 | ∞ | 3.76 |
| 乙酸（醋酸） | 16.6 | 117.9 | ∞ | 4.75 |
| 丙酸 | -20.8 | 141 | ∞ | 4.87 |
| 丁酸 | -4.3 | 163.5 | ∞ | 4.81 |
| 2-甲基丙酸（异丁酸） | -46.1 | 153.2 | 22.8 | 4.84 |
| 戊酸 | -33.8 | 186 | ~5 | 4.82 |
| 己酸 | -2 | 205 | 0.96 | 4.83 |
| 苯甲酸（安息香酸） | 122.4 | 249 | 0.34 | 4.17 |
| 苯乙酸 | 77 | 265.5 | | 4.28 |
| 乙二酸（草酸） | 189.5 | | 8.6 | 1.23* 4.19** |
| 丙二酸（缩苹果酸） | 135.6 | | 74.5 | 2.83* 5.69** |
| 丁二酸（琥珀酸） | 185 | | 5.8 | 4.19* 5.45** |
| 戊二酸 | 99 | | 63.9 | 4.34* 5.42** |
| 己二酸 | 153 | | 1.5 | 4.42* 5.41** |

*p$K_a$1 **p$K_a$2

红外吸收光谱 羧酸的特征官能团是羧基，体现它最有价值的红外吸收是 O—H、C=O、

C—O 键的振动吸收。

在液体或固体状态，羧酸常形成二聚物，氢键削弱了羰基的双键特性，C=O 键伸缩振动吸收一般在 1725～1700cm$^{-1}$，当在四氯化碳或氯仿稀溶液中可向高波数移动，一般在 1760cm$^{-1}$ 处出现吸收峰。如果 C=O 键与双键共轭则降低吸收频率，此时 $\upsilon_{C=O}$ 在 1700～1680cm$^{-1}$ 范围内。

单体羧酸 O—H 键伸缩振动吸收在 3550cm$^{-1}$ 附近有一弱的锐峰；羧酸的二聚体在 3300～2500cm$^{-1}$ 处有很一强的宽峰。925cm$^{-1}$ 处 O—H 键弯曲振动吸收也是羧酸的特征吸收。

C—O 键伸缩振动在 1320～1210cm$^{-1}$ 处出现吸收峰。

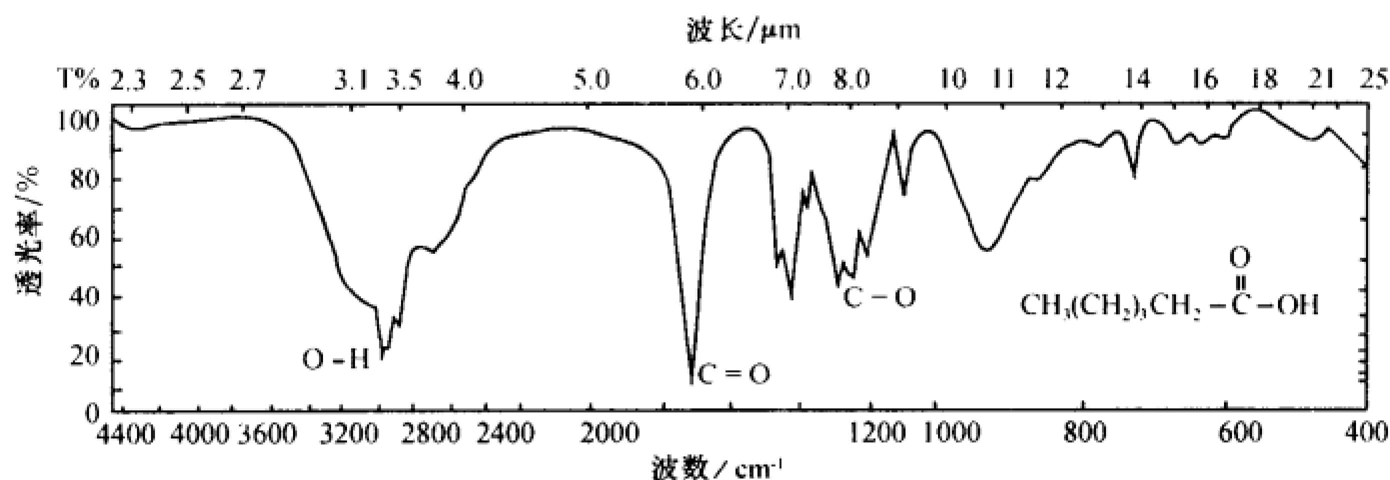



图 11-1　正己酸的红外光谱图

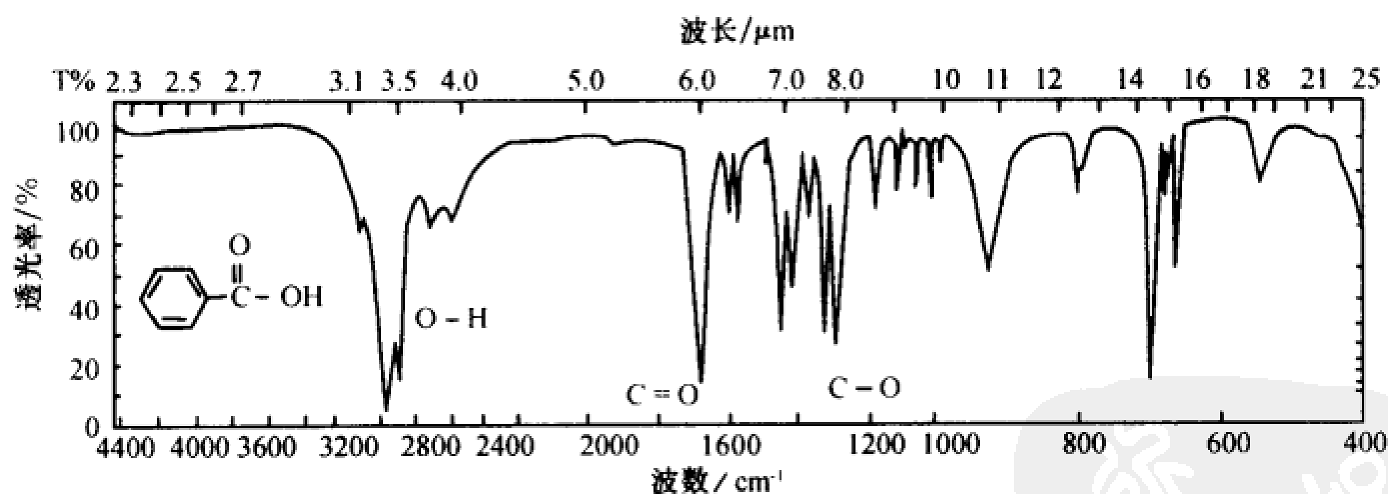



图 11-2　苯甲酸的红外光谱图

**核磁共振氢谱**　羧酸中羧基的质子由于受氧原子的诱导作用以及羧基和羰基间的共轭等因素的影响，屏蔽作用大大降低，化学位移出现在低场，$\delta$值为 10～13。羧酸分子中 $\alpha$-碳原子上的氢受羧基强吸电子作用的影响，其化学位移向低场移动，$\delta$值为 2～2.5。

**质谱**　脂肪族羧酸的分子离子峰不明显，一般经麦氏重排后，再发生 $\alpha$-裂解得一强峰 $m/z$ 60（基峰）。图 11-4 为戊酸的质谱图。

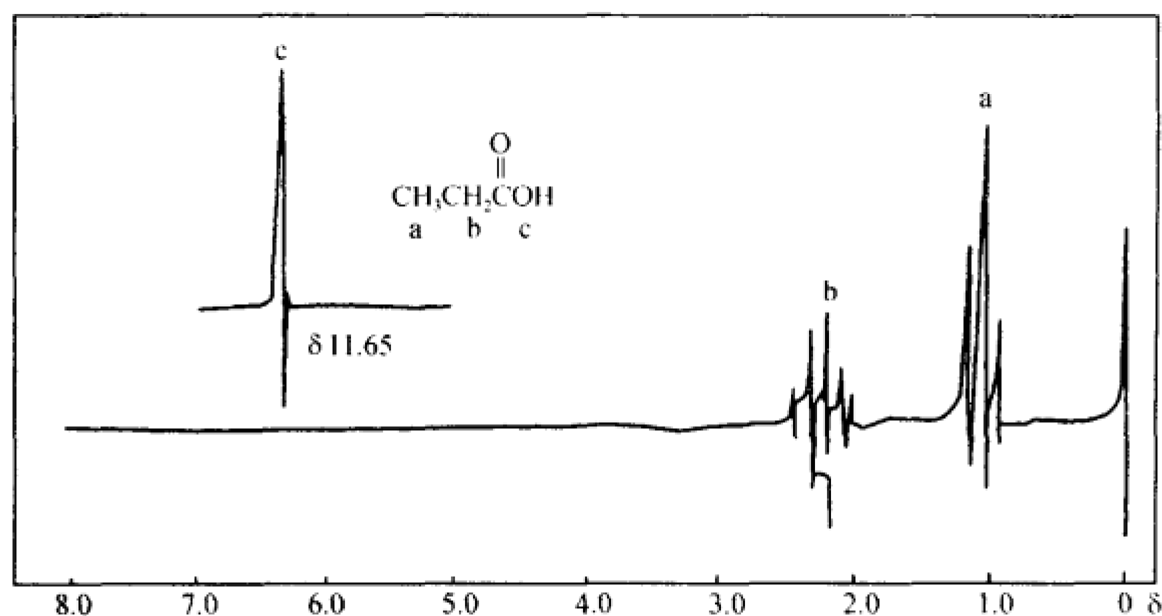
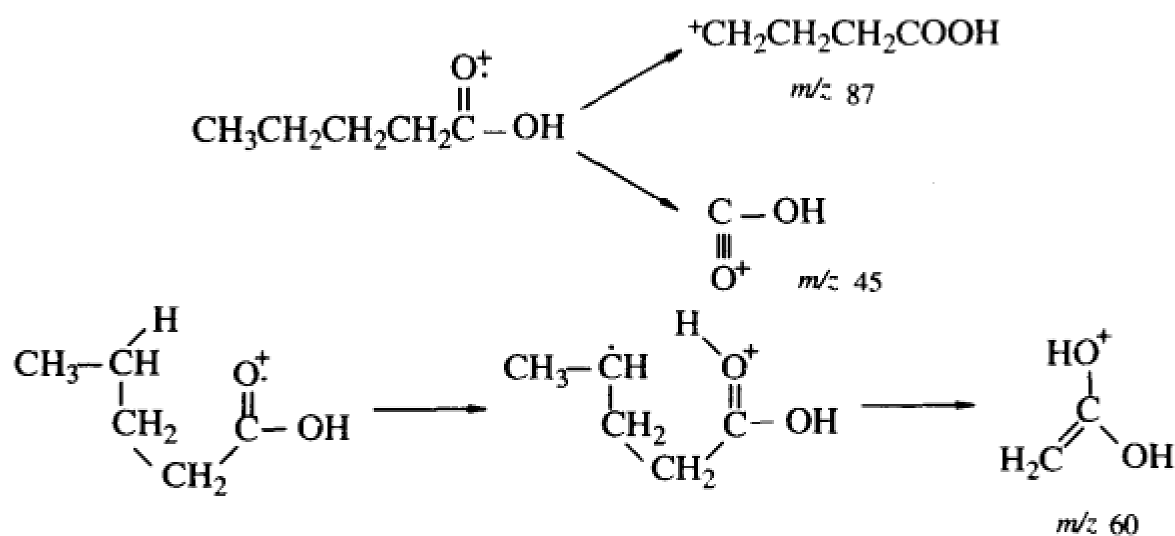



图 11-3 丙酸的 $^1$H-NMR 谱图




而芳香族羧酸其分子离子峰表现的很强，经 $\alpha$-裂解得酰基离子（基峰），然后再失去一氧化碳得芳基离子。

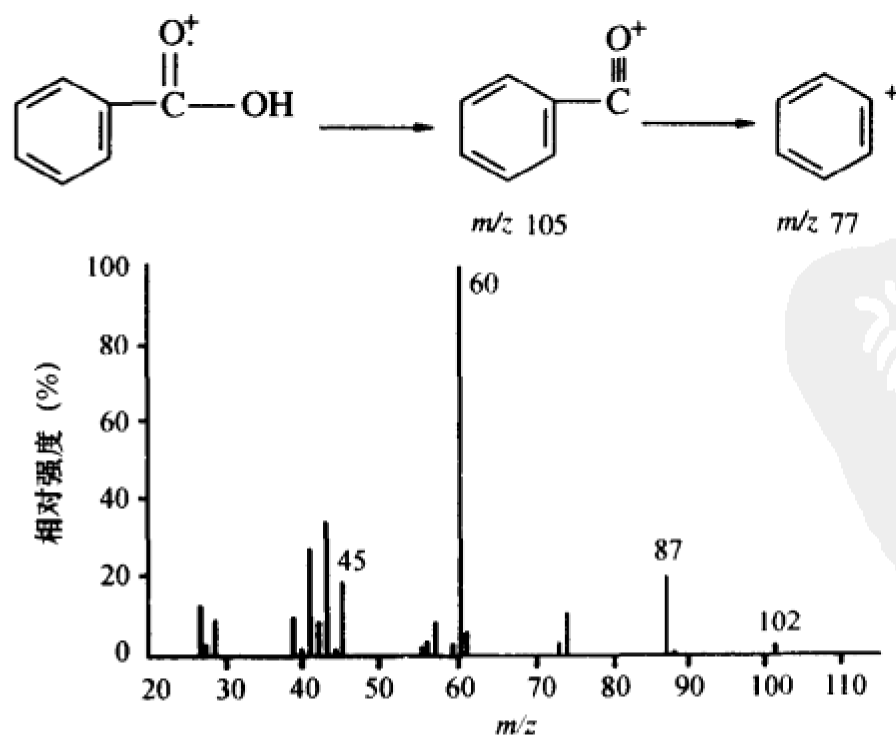



图 11-4 戊酸的质谱图

练习题 11.1 苯甲醛、苯甲醇和苯甲酸的分子量较接近，而沸点和熔点却相差较大，此现象如何解释？

| | 苯甲醛 | 苯甲醇 | 苯甲酸 |
|---|---|---|---|
| 分子量 | 106 | 108 | 122 |
| 沸点/℃ | 178 | 205 | 249 |
| 熔点/℃ | −26 | −15.3 | 122 |

练习题 11.2 顺丁烯二酸在 100 克水中能溶解 79 克，而反丁烯二酸只能溶解 0.7 克，试给予解释。

## 三、结构和酸性

羧酸在水中离解出质子呈明显酸性。它可与碳酸氢钠反应放出二氧化碳，这说明它的酸性比碳酸强。从测得的 p$K_a$ 值可以看出羧酸的酸性比酚、醇及其它各类含氢化合物的酸性强（见表 11-2）。

表 11-2 各类含氢化合物的酸性

| 类别 | RCOOH | 苯酚（$C_6H_5OH$） | HOH | ROH | HC≡CH | $H_2NH$ | RH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| p$K_a$ | 4～5 | 10 | ～15.7 | 16～19 | ～25 | ～35 | ～50 |



$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH + H_2O \rightleftharpoons R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O^- + H_3O^+$$

羧酸具有较强的酸性与它的结构有关。羧酸分子中羧基的碳原子为 $sp^2$ 杂化，三个 $sp^2$ 杂化轨道分别与两个氧原子和另一个碳原子或氢原子形成三个 σ 键。未参与杂化的 p 轨道与氧上的 p 轨道形成一个 π 键，因此，羧基是一平面结构，三个 σ 键间的夹角大约 120°。羧基氧原子上的 p 电子与 π 键发生共轭，使键长趋于平均化。羧基的结构如图 11-5 所示。




图 11-5 羧基的结构

因此，羧基中的 O—H 键受羰基的影响极易解离出质子。它解离出质子的倾向要比醇羟基强的多，一般羧酸的 $K_a$ 值是醇的 $K_a$ 值的 $10^{11}$ 倍。

X-光衍射证明，在甲酸分子中 C=O 双键长为 123pm，较醛、酮中羰基键长（120pm）有所增长；碳氧单键键长为 136pm，较醇中的 C—O 键长（143pm）为短。而当羧基中的氢原子电离后，羧基负离子中的 p-π 共轭作用更强，负电荷平均分配于两个氧原子上，形成一个具有 4 个电子的三中心的 π 分子轨道，因而两个 C—O 键键长相等，都是 127pm，没有双键与单键

的差别。羧基负离子的结构如图 11-6 所示。由于负电荷分散于两个电负性较强的氧原子上，使羧酸根趋向稳定。

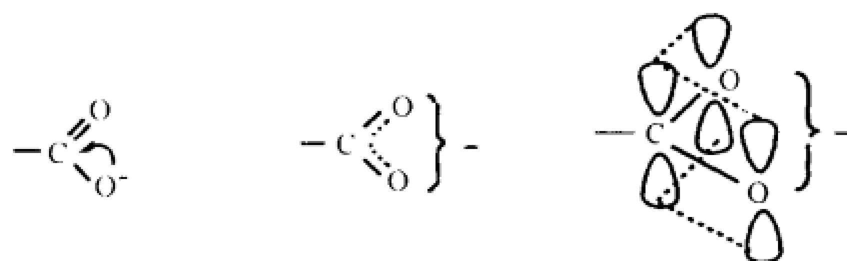
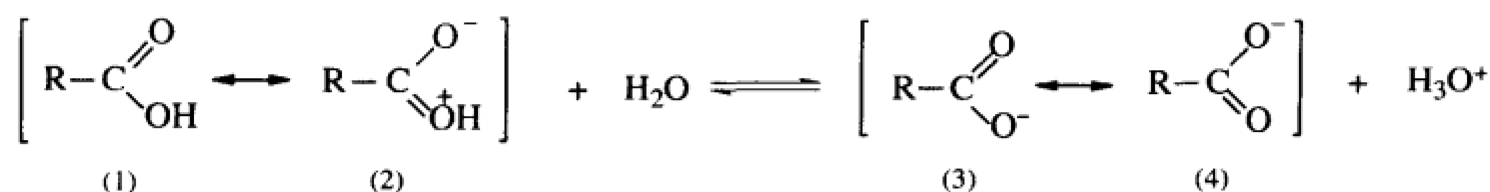


图 11-6 羧酸根负离子的结构

羧酸的酸性也可用共振论来解释。羧酸一旦在水中解离，生成羧酸根负离子，其结构可用共振式来表示：



极限式（3）和（4）能量相同，它们间进行的是等性共振，这种共振对杂化体有较强的稳定化作用。但羧酸的两个极限式（1）和（2）能量不相同，极限式（2）中两个氧原子各带有相反的电荷，能量高，不如极限式（1）稳定，它们之间的共振是非等性的。因此，共振对羧酸根负离子的稳定作用比羧酸大，平衡移向电离增大的方向，使羧酸具有明显酸性。在醇解离后生成的烷氧负离子中没有上述的稳定化作用，这是羧酸酸性远比醇强的原因。

多数的羧酸是弱酸，大部分以未解离的分子形式存在，例如乙酸在水中：



$pk_a$=4.75，即 0.1mol/L 的乙酸仅有 1.3%离解，而 0.1mol/L 的盐酸和硫酸有 60%的电离，所以羧酸与盐酸、硫酸等强酸相比为弱酸，酸性一般在 $pK_a$4～5 之间。

羧酸酸性的强弱取决于电离后所生成的羧酸根负离子的稳定性。总的原则是：若烃基上的取代基有利于负电荷分散，羧酸根负离子稳定，酸性增强；反之则会使酸性减弱。取代基对酸性强弱的影响与取代基的性质、数目以及羧基的相对位置有关。

脂肪族一元羧酸中，甲酸的酸性最强，这是由于烷基有微弱的给电子诱导效应，同时又有超共轭作用，使羧酸离解后形成的羧酸根负离子稳定性降低，因而酸性降低。甲酸中的氢被一系列烷基取代后的酸性是：

| | HCOOH | $CH_3COOH$ | $CH_3CH_2COOH$ | $(CH_3)_2CHCOOH$ | $(CH_3)_3CCOOH$ |
|---|---|---|---|---|---|
| $pK_a$ | 3.77 | 4.74 | 4.87 | 4.86 | 5.05 |

上述烷基取代羧酸的酸性变化不很规则，可能是除电子效应、溶剂化效应等作用外，尚有其它因素也起作用。

当烷基上的氢原子被卤原子、羟基、硝基等吸电子基取代后，由于这些基团的吸电子诱导效应使羧酸根负离子的负电荷得到分散而稳定性增大，因而酸性增强。取代基的吸电子能力愈强，羧酸的酸性就愈强（见表 11-3）

表 11-3 取代乙酸（y-$CH_2COOH$）的 $pK_a$ 值

| y | $pK_a$ | y | $pK_a$ | y | $pK_a$ |
|---|---|---|---|---|---|
| H | 4.75 | $CH_3O$ | 3.53 | Cl | 2.86 |
| $CH=CH_2$ | 4.35 | $C\equiv CH$ | 3.32 | F | 2.57 |
| $C_6H_5$ | 4.28 | I | 3.18 | CN | 2.44 |
| OH | 3.83 | Br | 2.94 | $NO_2$ | 1.08 |

表 11-3 列出了部分取代乙酸的 $pK_a$ 值，根据取代乙酸 $pK_a$ 值的大小，可以对各原子或取代基诱导效应的方向及强弱排出相应的次序：

吸电子诱导效应：$NO_2 > CN > F > Cl > Br > I > C\equiv CH > OCH_3 > OH > C_6H_5 > CH=CH_2 > H$

供电子诱导效应：$(CH_3)_3C > (CH_3)_2CH > CH_3CH_2 > CH_3 > H$

诱导效应有加和性，相同性质的基团越多对酸性的影响越大。如：α-卤代乙酸，随着卤原子数目的增多，酸性逐渐增强。例如：

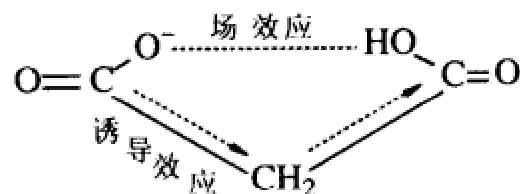
| | $ClCH_2COOH$ | $Cl_2CHCOOH$ | $Cl_3CCOOH$ |
|---|---|---|---|
| $pK_a$ | 2.86 | 1.29 | 0.65 |

诱导效应在饱和碳链上沿 σ 键传递，随距离的增加而迅速减弱，一般不超过 3 个碳原子。例如不同位置氯代所得的氯代丁酸的酸性，其中 γ-氯丁酸的酸性已接近于丁酸了。

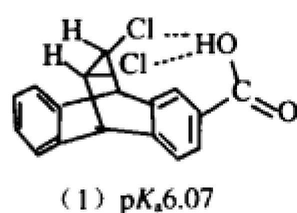
| | $CH_3CH_2CHClCOOH$ | $CH_3CHClCH_2COOH$ | $CH_2ClCH_2CH_2COOH$ | $CH_3CH_2CH_2COOH$ |
|---|---|---|---|---|
| $pK_a$ | 2.86 | 4.41 | 4.70 | 4.81 |

二元羧酸中有两个可解离的氢，电离分两步进行。第一步电离时，要受另一个羧基吸电子诱导效应的影响，两个羧基相距愈近，影响愈大。因此，二元羧酸酸性的变化均与两个羧基的相对距离有关。例如乙二酸 $pK_{a1}$ 为 1.23，丙二酸为 2.83；碳链在四个碳原子以上的二元羧酸的 $pK_{a1}$ 值明显的相差很小，但均较乙酸为强。当一个羧基电离后，成为羧酸根负离子，对另一端羧基产生了供电子诱导效应，使第二个羧基不易电离，因此，一些低级二元羧酸的 $pK_{a2}$ 总是大于 $pK_{a1}$。

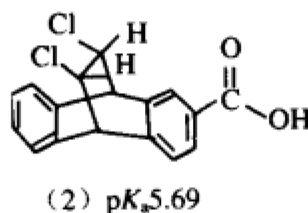
诱导效应是沿碳链传递的静电作用，但当两个基团处于一定的相对空间位置时，还可以通过空间静电场的作用传递，这种影响方式称为场效应（field effect）。例如丙二酸发生一级电离后，羧酸根负离子除对另一端羧基产生诱导效应外，还有场效应。




两种效应均使羧基的质子不易离去，故丙二酸的二级电离度大大减弱。场效应的大小与距离的平方成反比，距离愈远，作用愈小。例如化合物（1）和（2）两个异构体，（1）的酸性比（2）的酸性弱。



（1）$pK_a$6.07



（2）$pK_a$5.69

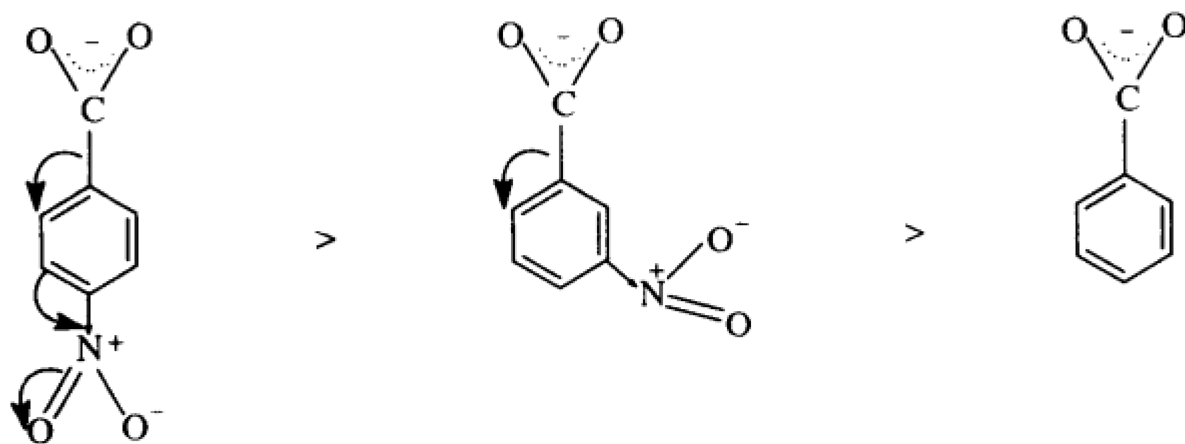
从立体结构上就不难看出，这种差异不是诱导效应，而是由场效应所引起的，场效应的大小与 C–Cl 键上带部分负电荷一端离羧基的距离有关，带部分负电荷的氯在（1）中比（2）中更靠近羧基，场效应抑制（1）的羧基中氢的电离作用大于（2），所以（1）的酸性弱于（2）。

苯甲酸比一般脂肪酸酸性强（除甲酸外），它的 p$K_a$ 为 4.17。当芳环上引入取代基后，其酸性随取代基的种类、位置的不同而发生变化。表 11-4 列出了一些取代苯甲酸的 p$K_a$ 值。

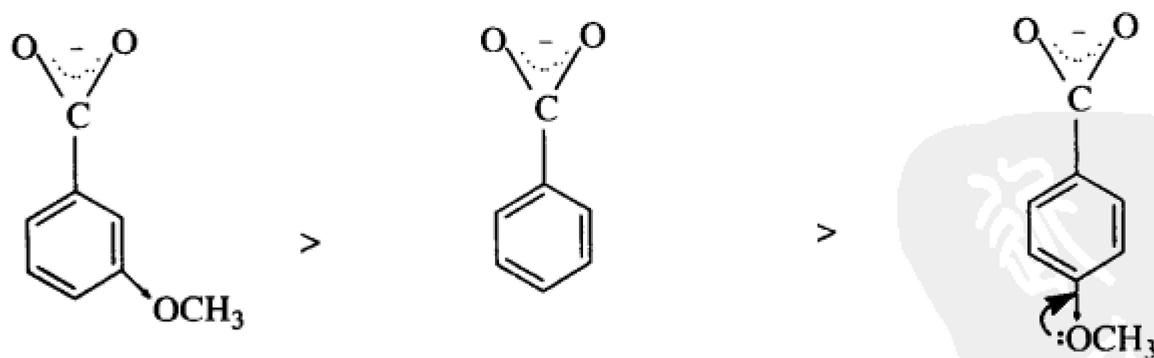
**表 11-4 一些取代苯甲酸的 p$K_a$ 值**

| | 邻- | 间- | 对- | | 邻- | 间- | 对- |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| H | 4.17 | 4.17 | 4.17 | $NO_2$ | 2.21 | 3.46 | 3.40 |
| $CH_3$ | 3.89 | 4.28 | 4.35 | OH | 2.98 | 4.12 | 4.54 |
| Cl | 2.89 | 3.82 | 4.03 | $OCH_3$ | 4.09 | 4.09 | 4.47 |
| Br | 2.82 | 3.85 | 4.18 | $NH_2$ | 5.00 | 4.82 | 4.92 |

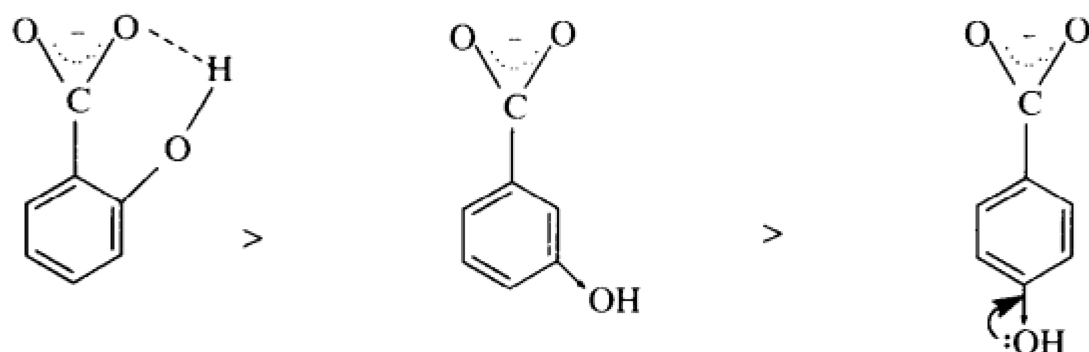
从表中数据可以明显看出，在对位和间位是吸电子基团时，使酸性增强；是给电子基团时，使酸性减弱。这是由于不同性质的基团对羧酸根负离子产生不同电性效应影响的结果。如对硝基苯甲酸的酸性强于间硝基苯甲酸，且都比苯甲酸强。这是因为硝基在对位时，吸电子诱导效应和吸电子共轭作用都使酸根负离子稳定，而在间位时，羧酸根上的负电荷不能离域到硝基上，只有吸电子诱导作用，使酸根负离子稳定。



间甲氧基苯甲酸的酸性强于苯甲酸，而对甲氧基苯甲酸的酸性弱于苯甲酸。这是因为甲氧基处于间位时，吸电子诱导效应使酸根负离子稳定，酸性增强；处于对位时，甲氧基的给电子共轭作用大于吸电子诱导效应，使酸根负离子不如苯甲酸酸根负离子稳定，酸性减弱。



若取代基在邻位，不论是吸电子基团还是给电子基团（氨基除外），都使酸性增强。这种邻位基团对活性中心的影响称为邻位效应，其作用机理较复杂，可能存在电性效应、立体效应以及氢键等多种因素的影响。如邻羟基苯甲酸的酸性较间位和对位异构体显著增强，主要是由于邻位的羟基与酸根负离子形成分子内氢键，使邻羟基苯甲酸根负离子稳定，酸性增强；而间位或对位异构体则在几何上不允许形成分子内氢键。



练习题 11.3 试解释邻氯苯丙炔酸的酸性弱于其对位和间位异构体的酸性。
练习题 11.4 试解释为什么 2,6-二羟基苯甲酸（$pK_a$=2.32）的酸性强于邻羟基苯甲酸（$pK_a$=2.98）的酸性

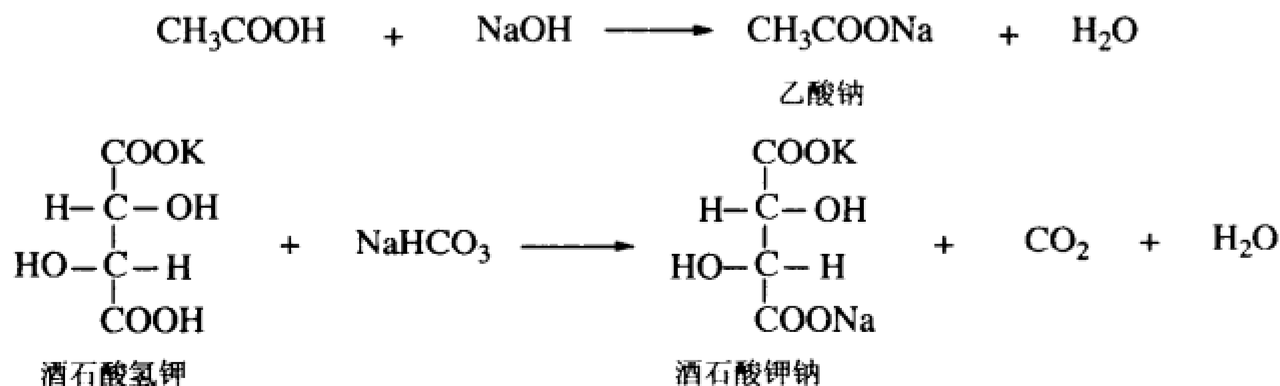
## 四、化学反应

羧酸的化学反应主要发生在羧基及受羧基影响的 α-氢原子上，表现为羧基的成盐反应、羟基被取代反应、脱羧反应、羧基的还原及 α-氢的卤代反应等。

**（一）成盐反应**

羧酸具有酸性，能与碱（如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠等）中和生成羧酸盐和水。例如：

$$CH_3COOH + NaOH \longrightarrow \underset{\text{乙酸钠}}{CH_3COONa} + H_2O$$



后一个反应就是发酵粉使生面团发酵的化学反应。发酵粉是碳酸氢钠与酒石酸氢钾的混合物，当加入水时，发酵粉中酸和碱发生反应，放出二氧化碳，达到发酵的目的。

利用与碱的中和反应，可测定有机化合物分子中羧基的数目或羧酸类化合物的含量。利用羧酸能与 $NaHCO_3$ 反应放出二氧化碳，可用于苯酚与羧酸的鉴别、分离。

羧酸的碱金属盐一般为固体，低级羧酸的钠盐易溶于水，而不溶于非极性溶剂。成盐也可改变药物的水溶性，如含有羧基的青霉素和氨苄青霉素水溶性极差，将其转变成钾盐或钠盐后水溶性增大，便于临床使用。羧酸盐与强的无机酸作用，又可转化为原来的羧酸。羧酸的这个性质常用于分离和纯化，或从动植物中提取含羧基的有效成分。



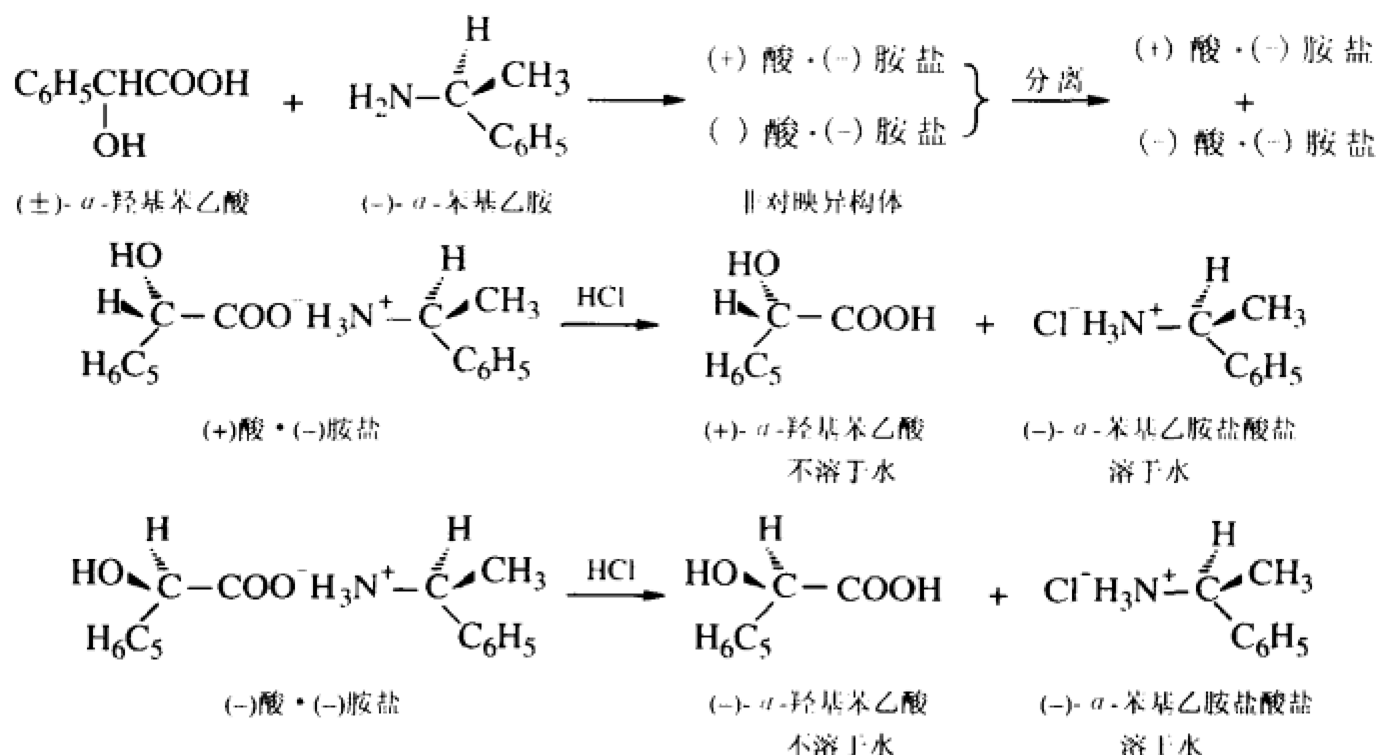
$$RCOONa + HCl \longrightarrow RCOOH + NaCl$$

练习题 11.5 在利用氧化法由伯醇制备醛或由烷基苯制备芳酸中，如何能得到纯净的醛或羧酸？

羧酸亦可与有机胺成盐（参见第十三章 三、）：

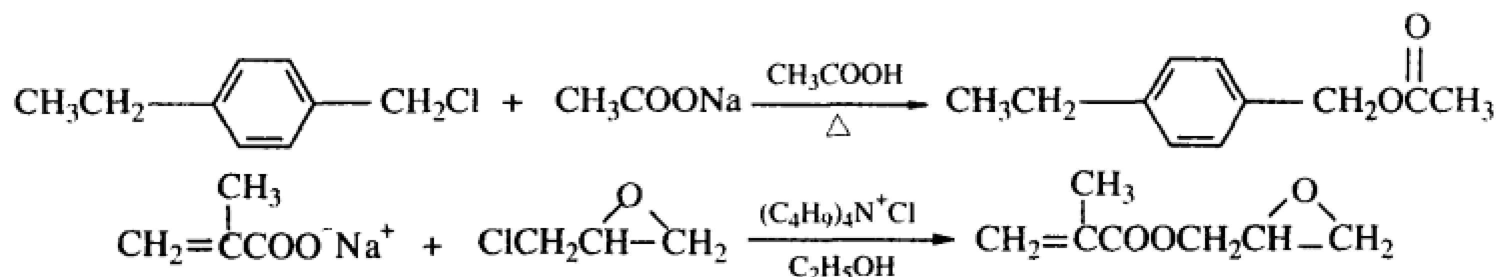


此反应可用于羧酸或胺类外消旋体的拆分。例如外消旋的 α-羟基苯乙酸（又称扁桃酸），是用(–)-α-苯基乙胺作拆分剂拆分为(+)和(–)体的。其反应式如下：



同理，也可用旋光性的羧酸来拆分外消旋的胺。

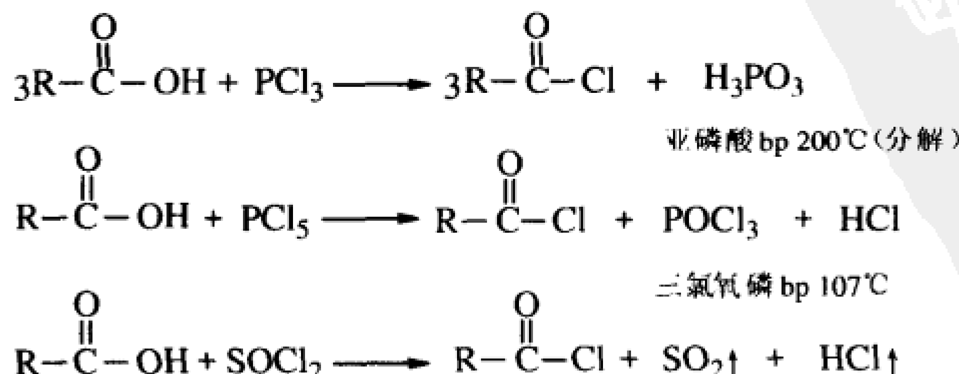
羧酸根负离子具有亲核性，可与活泼的卤代烷发生反应生成羧酸酯，也可在催化剂作用下进行亲核取代反应，这可作为合成酯的一种方法。



**（二）羧基中羟基的取代反应**

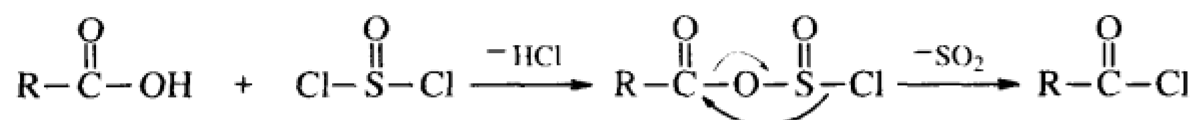
羧酸中的羟基虽不如醇羟基易被取代，但在一定条件下，羧基中的羟基可以被卤素、酰氧基、烷氧基或氨基取代，形成酰卤、酸酐、酯或酰胺等羧酸衍生物。

1. 生成酰卤　羧基中的羟基被卤素取代的产物称为酰卤（acylhalide），其中最重要的是酰氯。酰氯是由羧酸与亚硫酰氯、三氯化磷或五氯化磷等氯化剂反应制得。



酰氯很活泼，容易水解，因此不能用水洗的方法除去反应中的无机物，通常用蒸馏法分离产物。故采用哪种氯化剂，主要决定于原料、产物和副产物之间的沸点差。亚磷酸在 200℃分解，因此，三氯化磷适合于制备沸点低的酰氯；三氯氧磷的沸点为 107℃，可以蒸馏除去，因此，五氯化磷适合于制备沸点较高的酰氯；亚硫酰氯沸点为 76℃，在反应中生成的副产物氯化氢和二氧化硫都是气体，易于分离，它是实验室制备酰氯常用的试剂。

反应一般是先生成混酐，而后进行加成-消除反应。如羧酸与亚硫酰氯反应的机理如下：

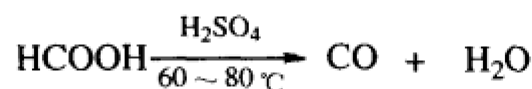


酰溴常用三溴化磷与羧酸反应制得。

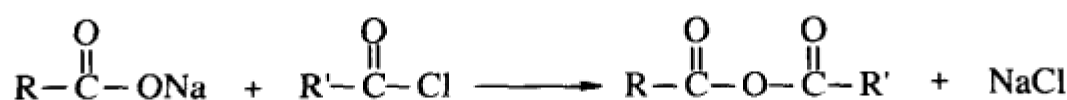
2．生成酸酐 羧酸（除甲酸外）在脱水剂（如乙酰氯、乙酸酐、$P_2O_5$ 等）存在下加热，分子间失去一分子水生成酸酐（anhyride）。



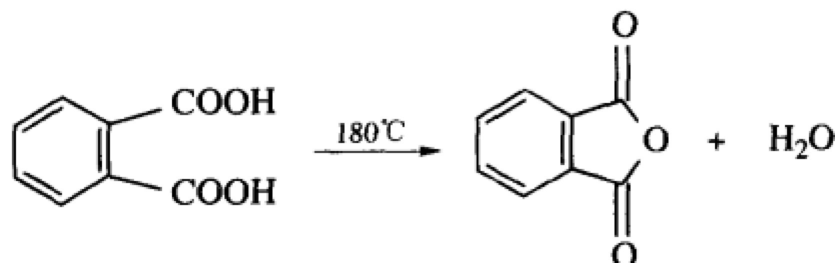
甲酸与脱水剂共热，分解为一氧化碳和水：



酸酐也可由羧酸盐与酰氯反应加热得到，此方法可以制备混合酸酐。



五元或六元环状酸酐，可由 1,5-或 1,6-二元羧酸分子内失去水而得。例如：



3．酯化反应 羧酸与醇在酸催化下反应生成酯（ester）和水，这个反应称为酯化反应（esterification）。在同样条件下，酯和水也可作用生成羧酸和醇，称酯的水解反应。所以酯化反应是可逆反应。



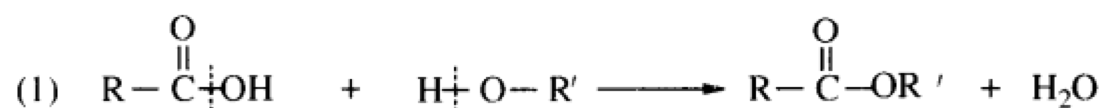
常用的催化剂有硫酸，氯化氢或苯磺酸等。酯化反应一般较慢，催化剂和温度在加速酯化反应速度的同时，也加速水解反应速度。通常酯化和水解都不能进行完全，如用等摩尔的醇和羧酸反应，达到平衡时，只能生成 2/3 摩尔的酯，仍有 1/3 摩尔的醇和羧酸没有发生反应。标准平衡常数为：

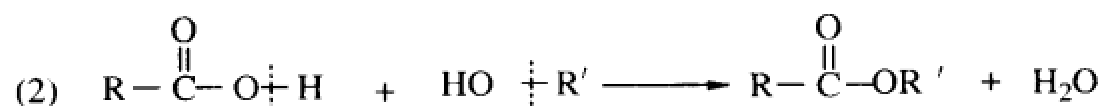
$$K = \frac{2/3 \times 2/3}{1/3 \times 1/3} = 4$$

为提高产率，必须使平衡向酯化方向移动。常采用加入过量的价廉原料，以改变反应达到

平衡时反应物和产物的组成；或加除水剂，除去反应中所产生的水；也可以将酯从反应体系中不断蒸出。

酯化反应是羧酸与醇脱去一分子水，酯化时，羧酸和醇之间脱水可以有两种不同的方式：

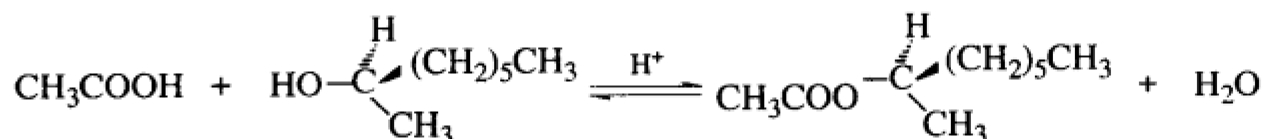




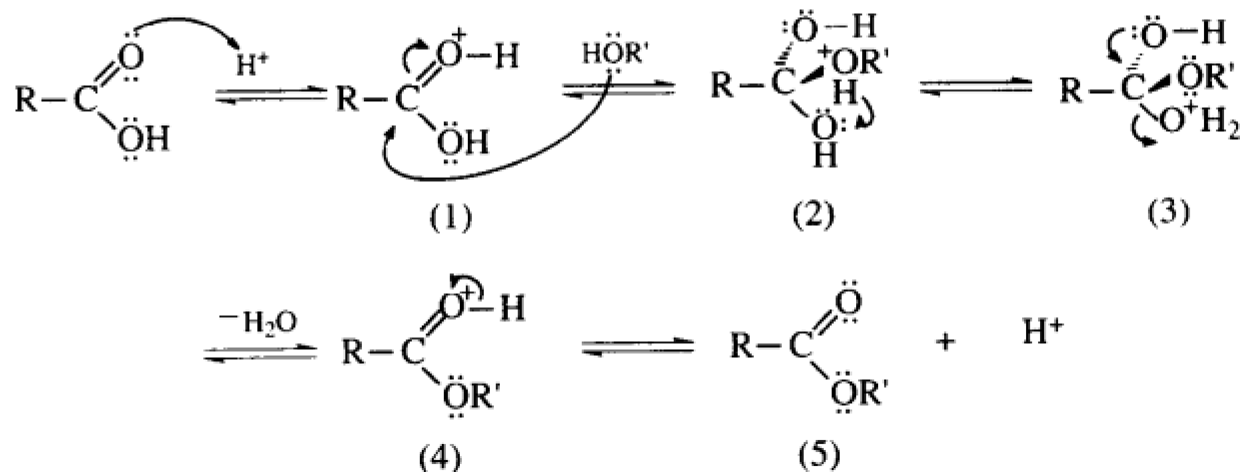
方式（1）是由羧酸分子中的羟基与醇羟基的氢结合脱水生成酯，称为酰氧断裂；方式（2）是由羧基中的氢与醇中的羟基结合脱水生成酯，称为烷氧断裂。在大多数情况下，是羧酸中的羟基与醇中羟基的氢结合生成水。如用含有 $^{18}O$ 的醇和羧酸酯化时，形成含有 $^{18}O$ 的酯。



又如羧酸与具有光学活性的醇进行酯化反应，形成的酯其构型未变，仍具有光学活性，说明醇分子中手性碳上的四个价键未发生断裂。



上述两个例子说明酯化反应是由羧酸提供羟基，其反应机理如下：



首先羧酸中羰基氧与 $H^+$ 结合成鉡盐（1），增加了羰基碳的正电性，使醇容易发生亲核加成，形成一个四面体中间体（2），此步反应是决定反应速度的一步；然后质子转移生成中间体（3），再失水而成鉡盐（4），（4）失去 $H^+$ 即形成酯（5）。反应是经历了亲核加成-消除的过程。总的结果羧基上的羟基被烷氧基取代，是羧基上的亲核取代反应。

由机理可知，反应中间体是一个四面体结构，比反应物位阻加大，所以羧酸和醇的结构对酯化难易影响很大，一般说来，酸或醇分子中烃基的空间位阻加大都会使酯化反应速度变慢。例如：在盐酸催化下，下列羧酸与甲醇酯化的相对速度为：

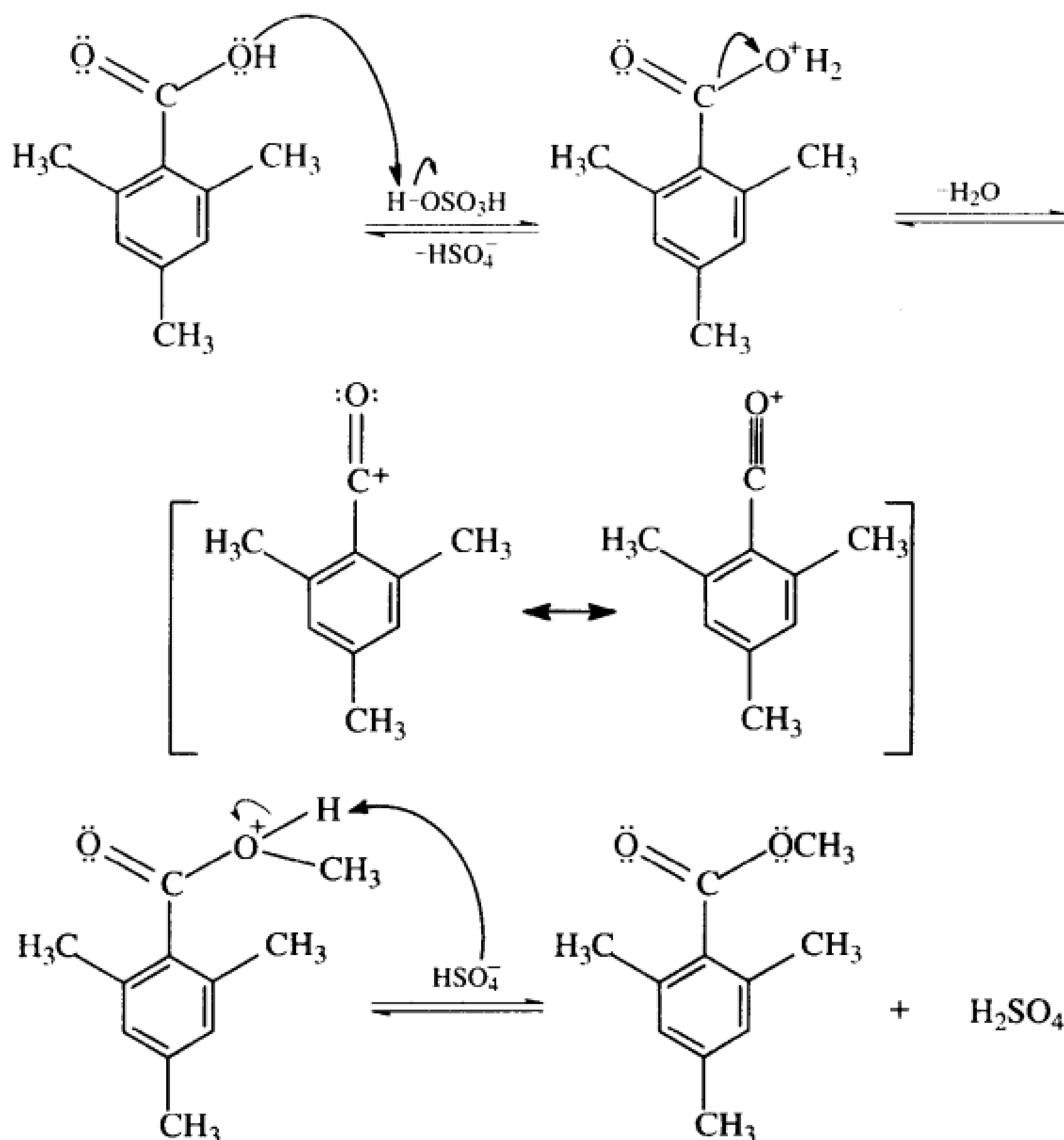
| $CH_3COOH$ | $C_2H_5COOH$ | $(CH_3)_2CHCOOH$ | $(CH_3)_3CCOOH$ | $(C_2H_5)_3CCOOH$ |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.84 | 0.33 | 0.027 | 0.0016 |

结构不同的醇和羧酸进行酯化反应时的活性顺序为：

醇: $CH_3OH > RCH_2OH > R_2CHOH$

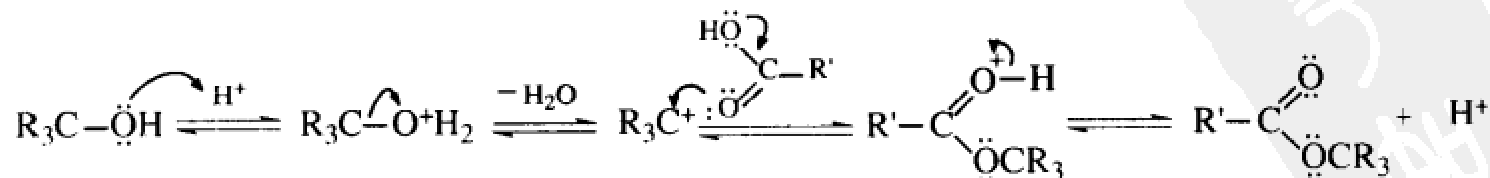
酸: $CH_3COOH > RCH_2COOH > R_2CHCOOH > R_3CCOOH$

芳酸也有类似现象，如苯甲酸羧基邻位上有一个甲基时，酯化速度减慢，但还能进行，当两个邻位都有甲基时（例如 2,4,6-三甲基苯甲酸），由于空间位阻加大，不能以正常的加成-消除反应机理成酯。如果将羧酸先溶于 100%硫酸中，羧酸分子中的羟基质子化脱水，形成酰基正离子，然后再倒入醇中，就能顺利地生成酯。如 2,4,6-三甲基苯甲酸与甲醇的酯化反应机理如下：



酰基正离子的碳原子是 *sp* 杂化，为直线型结构，并与苯环共平面，醇分子可从平面的上方或下方进攻酰基碳，从而顺利地生成 2,4,6-三甲基苯甲酸甲酯，产率 78%。其成酯过程类似饱和碳原子上的亲核取代反应。

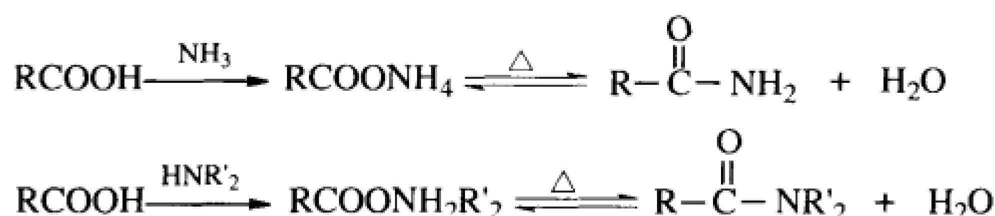
叔醇在酸性介质（如 $H_2SO_4$）中，易生成叔碳正离子，因此，羧酸在酸催化下与叔醇的酯化反应，同样不以加成-消除反应机理成酯，而是按如下机理成酯：



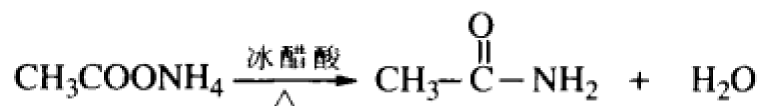
酯化反应是一重要的反应，在药物合成中常利用酯化反应将药物转变成前药，以改变药物

的生物利用度、稳定性及克服多种不利因素。如治疗青光眼的药物塞他洛尔（cetamolol），分子中含羟基，极性强，脂溶性差，难于透过角膜。将羟基酯化制成丁酰塞他洛尔，其脂溶性明显增强，透过角膜的能力增强了4～6倍，进入眼球后，经酶水解再生成塞他洛尔而起效。再如抗生素氯霉素味极苦，服药不方便，其棕榈酸酯（无味氯霉素）的水溶性低，无苦味，也无抗菌作用，经肠粘膜吸收到血液中，被酯酶水解生成有活性的氯霉素而起杀菌作用。

4．生成酰胺　羧酸可以与氨（或胺）反应形成酰胺（amide）。羧酸与氨（胺）反应首先形成铵盐，然后加热脱水得到酰胺。



这是一个可逆反应，但在铵盐分解的温度下，水被蒸馏除去，使平衡转移，反应可趋于完全，例如乙酰胺可用此法制取：



练习题 11.6　排列出下列醇在酸催化下与丁酸发生酯化反应的活性次序：

（1）$(CH_3)_3CCH(OH)CH_3$　　（2）$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$

（3）$CH_3OH$　　（4）$CH_3CH(OH)CH_2CH_3$

练习题 11.7　下列羧酸哪些能形成环状酸酐，哪些不能形成，为什么？

（1）顺（或反）-1,2-环戊烷二羧酸　　（2）顺（或反）-1,3-环己烷二羧酸

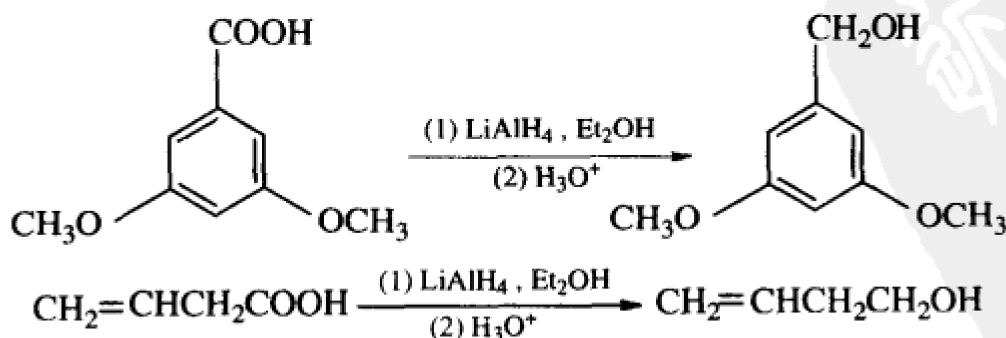
（3）顺（或反）-1,2-环己烷二羧酸

练习题 11.8　写出草酸、对苯二甲酸在酸催化下，分别与乙二醇反应的产物。

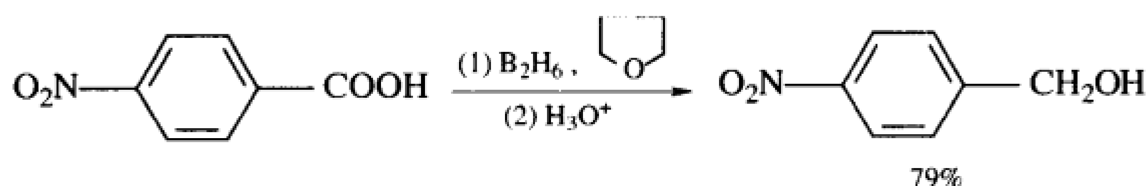
练习题 11.9　解释（1）除非加入强的无机酸，否则大多数羧酸的酯化都失败；（2）高浓度的无机酸产生抗催化效应，使酯化率锐减。

**（三）还原反应**

羧基含有碳氧双键，但受羟基的影响，难于被一般还原剂或催化氢化法还原。强还原剂四氢铝锂却能顺利地将羧酸还原为伯醇。例如：

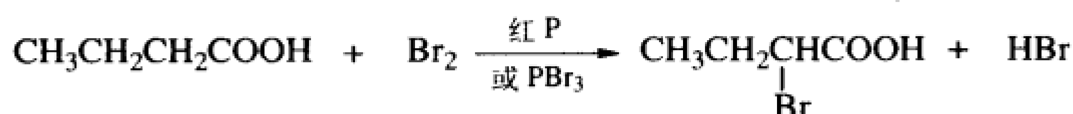


反应常在无水乙醚或四氢呋喃中进行。硼氢化钠不能还原羧酸，但乙硼烷在四氢呋喃溶液中能使羧酸还原成伯醇。例如：

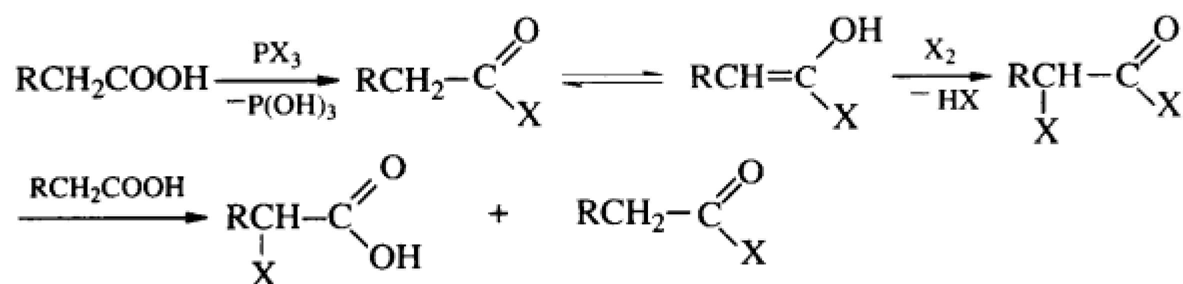


### （四）α-氢的反应

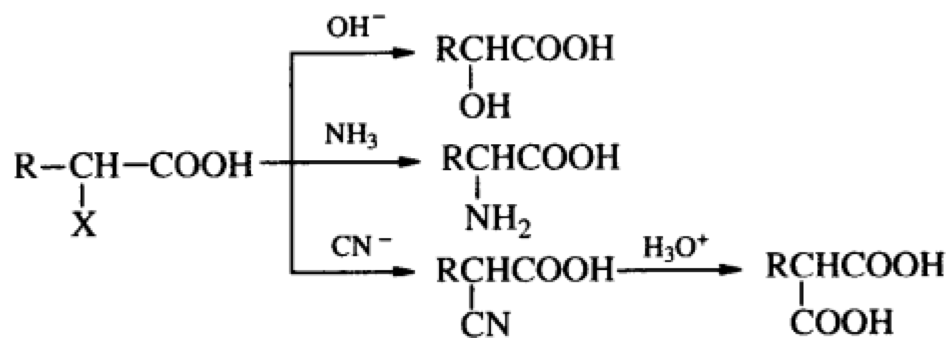
羧酸 α-碳上的氢原子受羧基吸电子的影响，具有一定的活性，但较醛、酮的 α-氢原子活性差，难以直接卤代。羧酸在少量红磷或三卤化磷存在下与卤素（$Cl_2$ 或 $Br_2$）发生反应，得到 α-卤代酸。此反应称为赫尔-乌尔哈-泽林斯基（Hell-Volhard-Zelinsky）反应。例如：



反应是分步、通过烯醇结构进行的，红磷或三卤化磷加催化量即可。通常认为反应机理如下：



羧酸卤代时，控制卤素用量，可生成一元或多元卤代酸。这是制备 α-氯代酸和 α-溴代酸的常用方法。α-卤代酸是重要的合成中间体，它能与多种亲核试剂反应生成不同的产物。例如：



练习题 11.10 写出下列反应主要产物的立体结构式：

(1) 丁酸 + $Br_2$(1mol) $\xrightarrow{P}$

(2) 反式-β-苯丙烯酸 + $Br_2$ ⟶

(3) β-羟基-β-苯丙酸 $\xrightarrow{\triangle}$

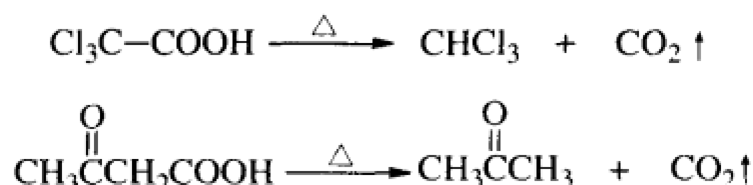
(4) *E*-2-甲基-3-苯基丁烯酸 + $H_2$ $\xrightarrow[\text{常温常压}]{Ni}$

练习题 11.11 环己烷甲酸在 270℃（无 $PCl_3$ 存在）与氯反应得到多种一氯代物；而在 $PCl_3$ 存在下氯代时得到 1-氯环己烷甲酸，如何解释？

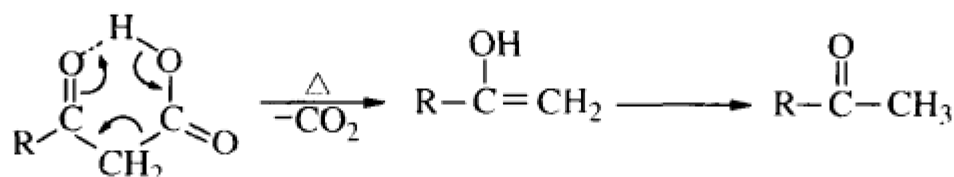
### （五）脱羧反应

羧酸分子中脱去羧基并放出二氧化碳的反应称为脱羧（decarboxylation）反应。饱和一元羧

酸对热稳定，通常不发生脱羧反应，但在特殊条件下，如羧酸钠盐与碱石灰共热，也可以发生脱羧反应。但在 α-碳上连有吸电子基（如硝基、卤素、酰基、氰基和不饱和键等）的羧酸容易进行脱羧反应。例如：

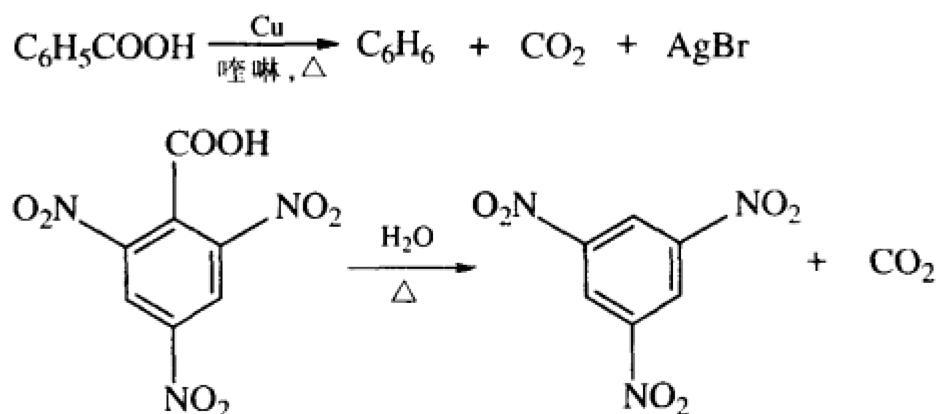


各类羧酸脱羧的反应机理并不完全一样。例如：β-酮酸易脱羧，是由于羰基和羧基以氢键配合形成六元环过渡态，然后发生电子转移失去二氧化碳，先生成烯醇，再重排得酮。



β-酮酸的脱羧反应在有机合成上常被采用。丙二酸型化合物及 α-硝基羧酸等脱羧反应属于这一类型。

芳香族羧酸的脱羧反应较脂肪族羧酸容易，如在喹啉溶液中加少量铜粉加热即可脱羧；当羧基邻、对位上连有强吸电子基时更易发生脱羧反应。例如：

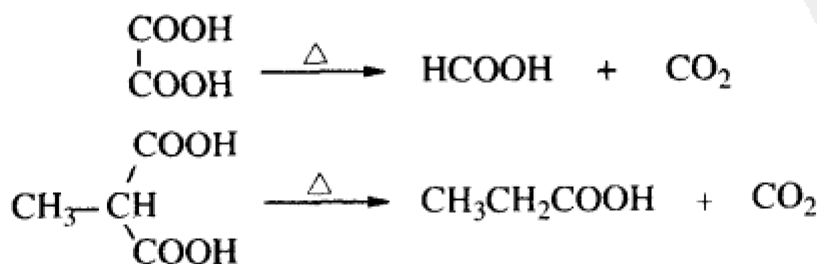


练习题 11.12　写出丙二酸、2-硝基丁酸脱羧的反应机理。

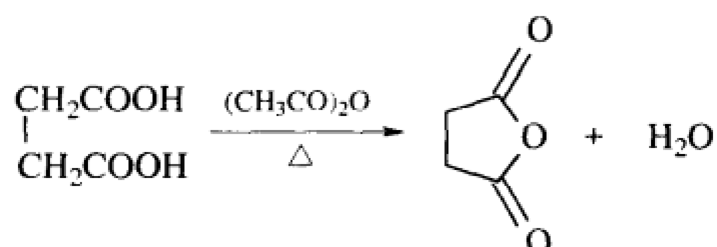
**（六）二元酸的热解反应**

二元羧酸对热较敏感，当单独加热或与脱水剂共热时，随着两个羧基间距离的不同而发生脱羧、脱水或两者兼有的反应。

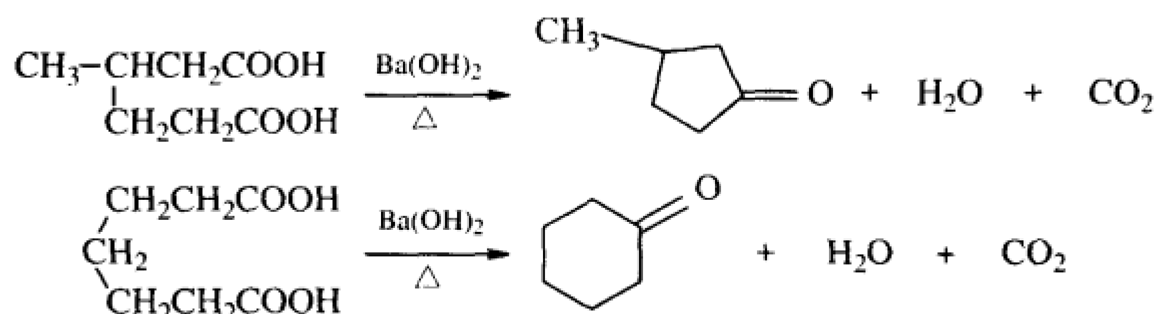
两个羧基直接相连或连在同一碳原子上的二元羧酸，受热后易脱羧生成一羧元酸。例如：



两个羧基间隔两个或三个碳原子的二元羧酸，受热发生脱水反应，生成环状酸酐。此反应用于合成时，常与脱水剂共热，反应更易进行，常用的脱水剂有乙酰氯、乙酸酐、五氧化二磷等。例如：

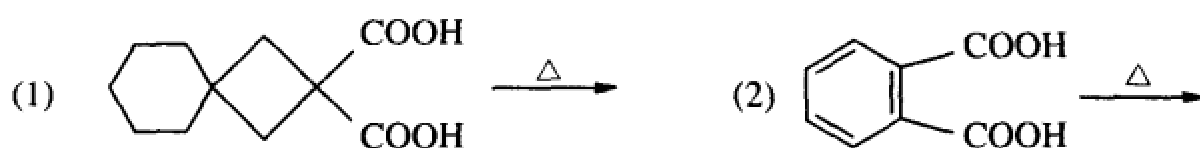


两个羧基间隔四个或五个碳原子的二元羧酸，受热发生脱水脱羧反应，生成五元或六元环酮。例如：



更长碳链的二元羧酸受热时发生分子间脱水形成聚酸酐，一般不形成大于六元环的环酮。

练习题 11.13　完成下列反应，写出主要产物：



## 五、制　备

**（一）氧化法**

伯醇或醛氧化可制得相应的羧酸。



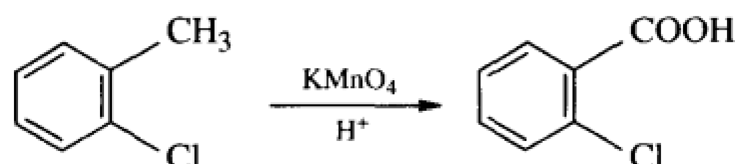
$$RCH_2OH \xrightarrow{[O]} RCOOH$$



$$RCHO \xrightarrow{[O]} RCOOH$$

由醇氧化制备羧酸是最普通的方法，而醛氧化制备羧酸较少应用。酮也能氧化成羧酸，如环己酮氧化制备己二酸；甲基酮通过卤仿反应制备减少一个碳原子的羧酸，且氧化时不影响分子中的碳碳双键。而其它开链酮因氧化产物复杂，一般不作为制备羧酸的原料。

芳烃侧链的氧化常用于芳香族羧酸的制备。常用的氧化剂有重铬酸钾（钠）加硫酸、三氧化铬加冰醋酸、高锰酸钾，硝酸等。例如：

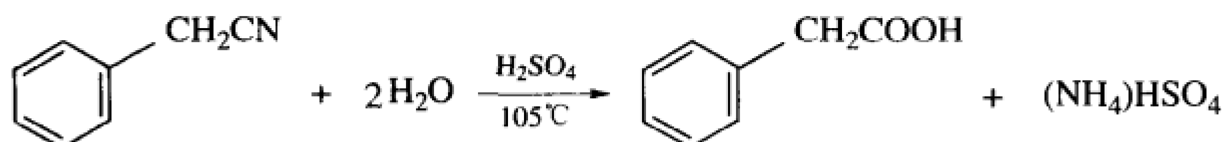


### （二）腈水解法

腈在酸或碱性水溶液中，可水解生成羧酸。

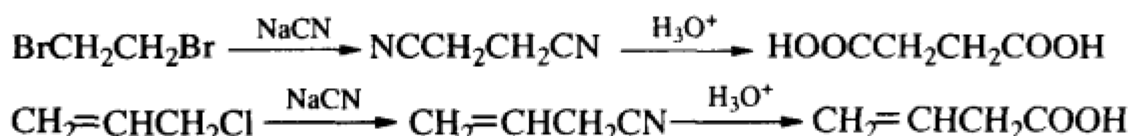


腈的水解反应机理（参见第十二章 三、)。腈水解法是制备羧酸的常用方法。例如：



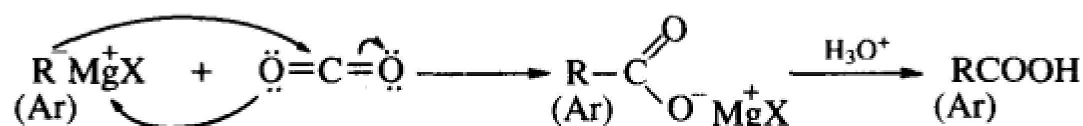
脂肪族腈是由卤代烷与氰化钠（钾）反应制得，水解后所得羧酸比原来的卤代烷多一个碳原子，这也是增长碳链的一种方法。此法通常只适用于伯卤代烷，因仲、叔卤代烷在氰化钠（钾）中易发生消除反应。芳香族腈水解得芳香族羧酸，但芳香腈不能通过卤代芳烃制得，芳香族腈可由重氮盐制取（参见第十三章）。

二元羧酸和不饱和羧酸也可通过此法制备：

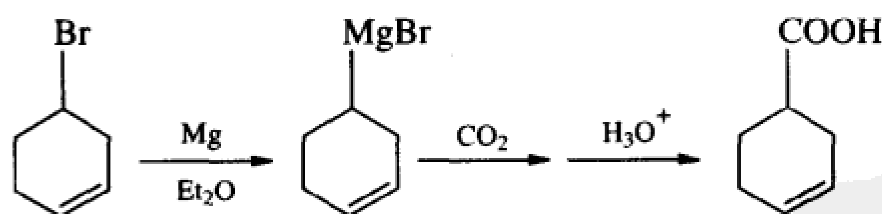


### （三）格氏试剂法

格氏试剂与二氧化碳的加成产物经水解生成羧酸。



反应时，低温对反应有利。通常将格氏试剂的乙醚溶液在冷却条件下通入二氧化碳，一般温度在-10～10℃左右；或将格氏试剂的乙醚溶液倒入过量的干冰中，这时干冰既作反应试剂，又作冷却剂。利用此法可由伯、仲、叔或芳香卤代烷来制备增加一个碳原子的羧酸。例如：



### （四）丙二酸酯法

丙二酸酯法常用于制备结构较复杂的羧酸（参见第十二章 六、)。

练习题 11.14 选择合适方法，完成下列转化

(1) $HOCH_2CH_2Cl \longrightarrow HOCH_2CH_2COOH$

(2) $CH_2{=}CHBr \longrightarrow CH_2{=}CHCOOH$

(3) $CH_3C{\equiv}CH \longrightarrow CH_3C{\equiv}CCOOH$

(4) $CH_3CH_2CH_2Br \longrightarrow CH_3(CH_2)_3COOH$

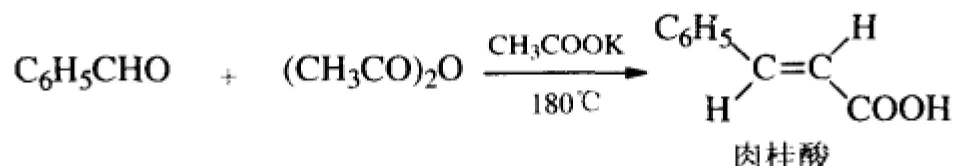
### （五）通过羰基化合物的缩合反应制备

羰基化合物在碱催化下和酸酐或含活泼亚甲基的化合物发生类似羟醛缩合反应，可得到 $\alpha$，$\beta$-不饱和羧酸。

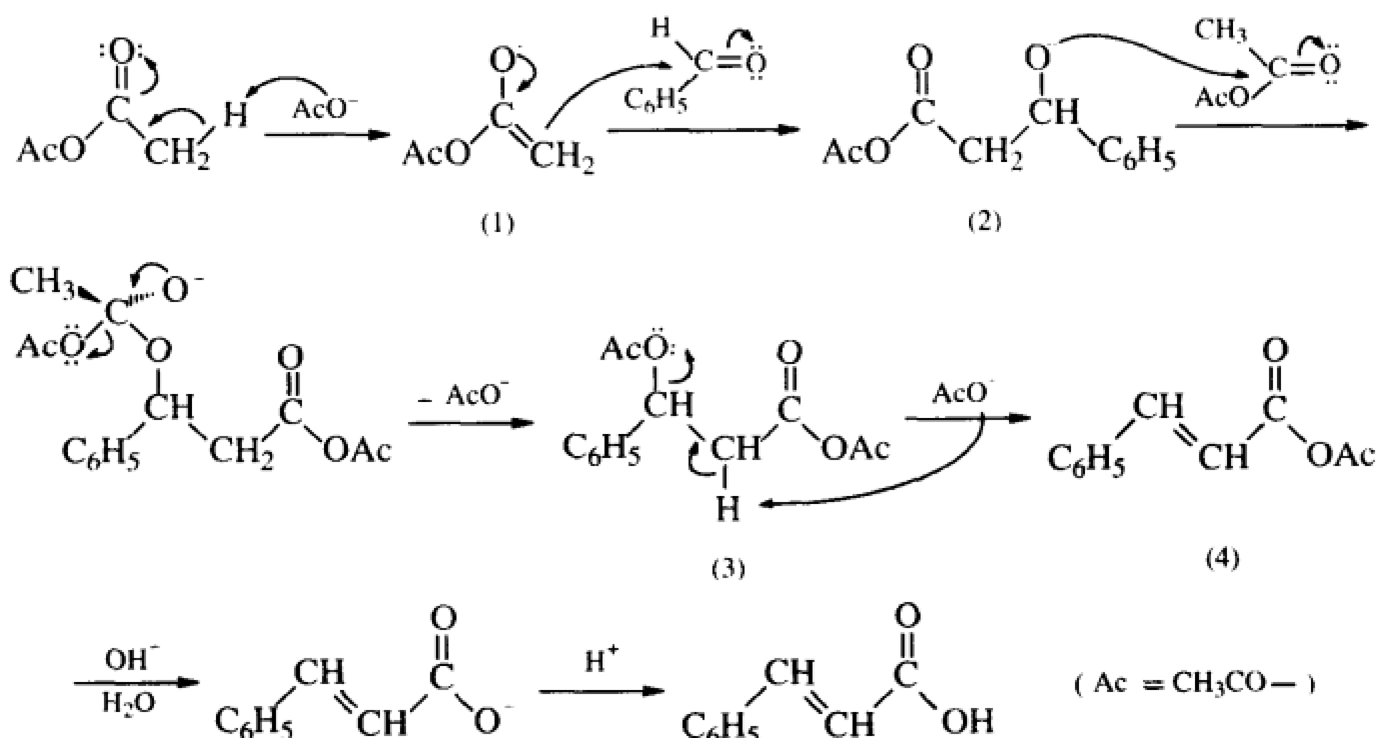
1. 柏琴反应　芳香醛和酸酐在相应羧酸盐存在下进行亲核加成，然后失去一分子羧酸，生成 $\beta$-芳基-$\alpha$,$\beta$-不饱和酸，称为柏琴（Perkin）反应（1868 年）。



一般生成的 $\beta$-芳基-$\alpha$,$\beta$-不饱和酸为反式构型，即芳基与羧基处于反式。例如：



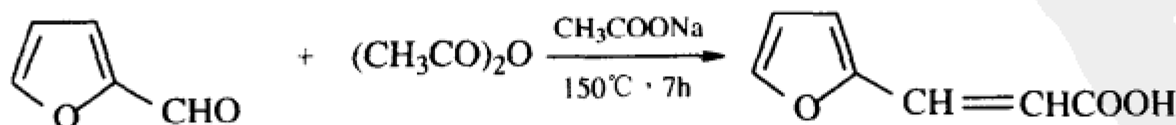
反应机理如下：



首先醋酐在醋酸钾作用下生成烯醇氧负离子（1），（1）与苯甲醛发生亲核加成生成烷氧负离子（2），（2）与醋酐反应得乙酰化中间体（3），（3）经 E2 消除得一混合酸酐（4），（4）经水解（水解机理参见第十二章三、）、酸化得缩合产物肉桂酸。

取代芳醛中芳环上取代基的性质不同对反应的难易有一定影响。若芳环上有吸电子基，可使缩合反应容易进行；反之则难于反应。如对硝基苯甲醛与乙酐缩合生成对硝基肉桂酸，产率为 82%。而对二甲氨基苯甲醛则不发生柏琴反应。

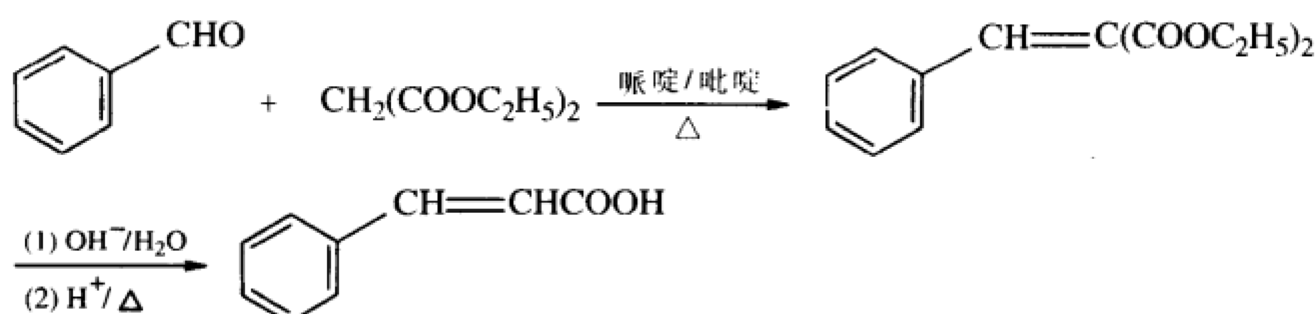
柏琴反应所需温度较高，反应时间长，有时产率不高，但由于原料便宜，生产上常用于某些不饱和酸的制备。例如：



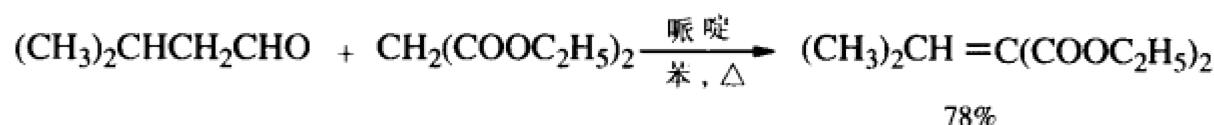
**柏琴（Perkin William Henry** 1838-1907）英国有机化学家，1838 年 3 月 12 日生于伦敦。十

五岁入伦敦皇家化学学院，成为霍夫曼的学生。曾获得该校和维茨堡大学、牛津大学等七所大学的学位。1855～1857 年英国流行疟疾，霍夫曼要柏琴从煤焦油中提取奎宁，而柏琴想通过氧化苯胺衍生物来制取，结果却得到了紫红色物质，不是奎宁，取名苯紫胺，为最早的合成染料，并申请专利，于 1857 年投入生产，这样，年轻的柏琴就成为了实业化学家。1866 年被选为英国皇家学会会员；1868 年发现由水杨醛合成香豆素，这是最早合成的香料；1869 年提出由蒽茜素的方法并投入生产；1870 年发现由苯并吡喃降解为苯并呋喃；1883 年提出环烷合成法，任英国化学学会会长；1906 年封为爵士。

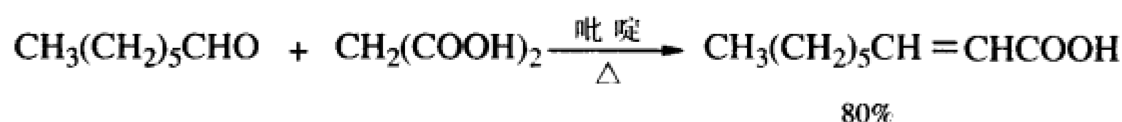
2. 克脑文格尔反应　芳香醛在弱碱（如胺、吡啶等）催化下与具有活泼亚甲基的化合物（如丙二酸、丙二酸二乙酯等）的缩合反应，称为克脑文格尔（Knoevenagel）反应。例如：苯甲醛在含少量哌啶的吡啶催化下，与丙二酸二乙酯反应生成 $\alpha,\beta$-不饱和化合物，经水解、脱羧得 $\alpha,\beta$-不饱和羧酸。



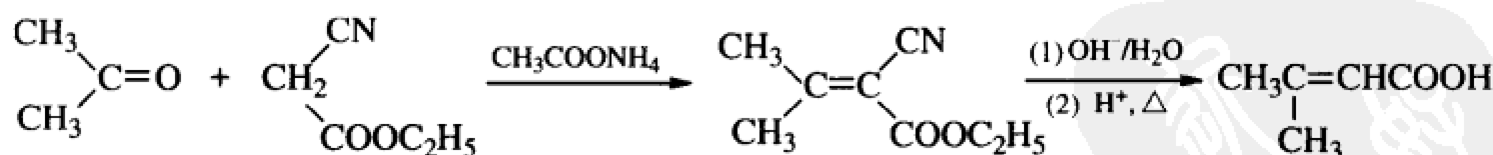
反应机理与羟醛缩合类似。由于亚甲基上的氢足够活泼，在弱碱作用下就可产生碳负离子进行亲核加成。因采用的是弱碱，可避免醛的自身缩合，因此，除芳香族醛外，脂肪族醛也能进行反应。例如：



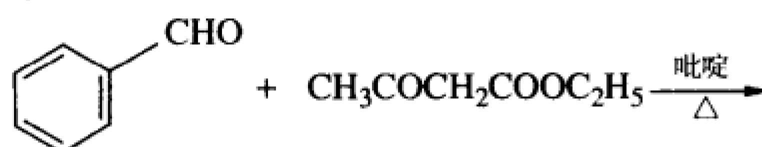
醛与丙二酸的缩合可直接生成不饱和酸。例如：



酮一般不与丙二酸或丙二酸酯作用，但可与氰乙酸酯反应，缩合产物经水解、脱羧也可制得不饱和酸。例如：



练习题 11.15　完成反应式：



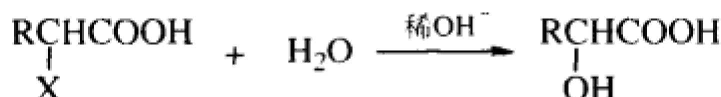
## 六、取代羧酸

取代羧酸是多官能团化合物，分子中既有羧基，又有其他官能团。在性质上，各官能团既保留其本身的特征反应，又由于不同的官能团之间相互影响而产生一些特殊性质，如前面已述的各取代基对羧酸酸性的影响。这里再介绍一些比较典型、重要的性质。

### （一）卤代酸

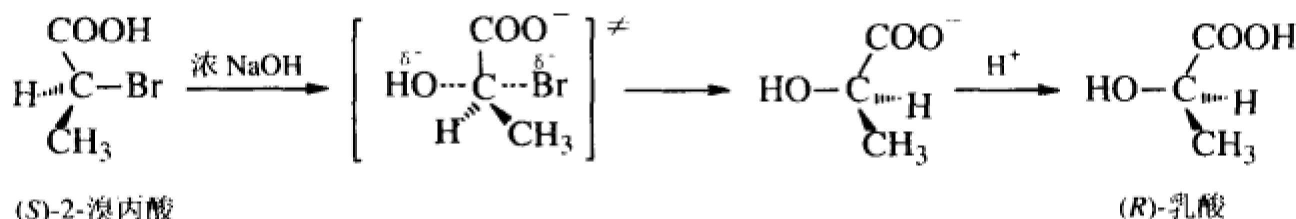
1．化学特性 卤代酸在稀碱溶液中，卤原子可发生亲核取代反应，也可发生消除反应，发生何种类型的反应，主要取决于卤原子与羧基的相对位置和产物的稳定性。

$\alpha$-卤代酸中的卤原子由于受羧基的影响，活性增强，极易发生水解反应。

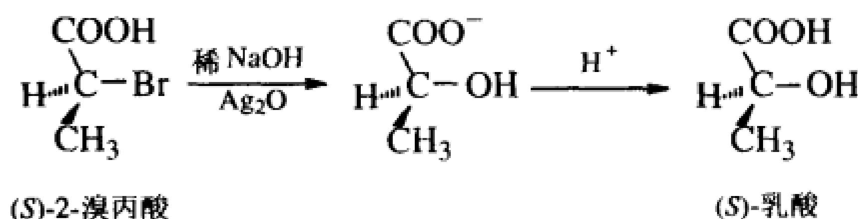


此反应可用于制备 $\alpha$-羟基酸。

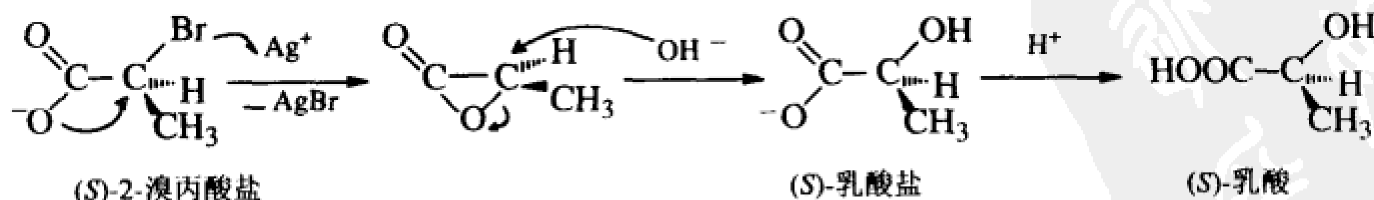
$\alpha$-卤代酸如有光学活性，在不同条件下反应可得不同构型的产物。如(*S*)-2-溴丙酸在 NaOH 溶液中发生 $S_N2$ 反应，构型反转得(*R*)-乳酸。



(*S*)-2-溴丙酸在稀 NaOH 溶液和 $Ag_2O$ 存在下反应得构型保持的(*S*)-乳酸。

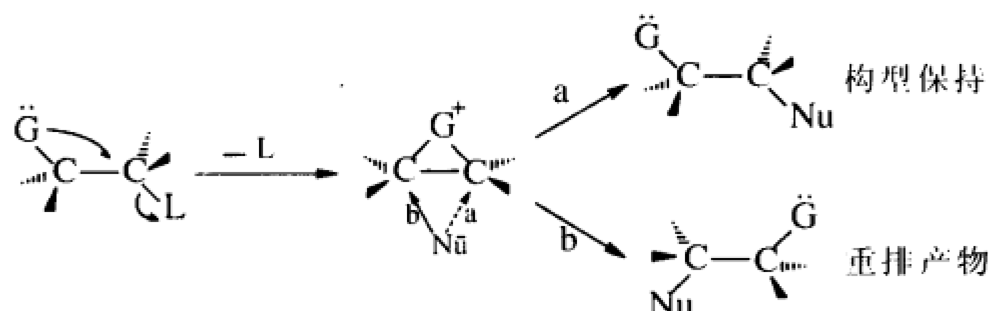


这一结果无法用 $S_N1$、$S_N2$ 和离子对反应机理给以解释。经研究表明在这个反应中首先 $Ag^+$ 接近溴原子，促进溴原子带着一对电子离去，与此同时，邻近的$-COO^-$作为亲核性试剂从溴原子的背面进攻中心碳原子，及时补充碳原子上电子的不足，形成一个环状中间体(*R*)-$\alpha$-丙内酯，接着 $OH^-$再从内酯环的背面进攻，同时，三元环中 C–O 键断裂恢复成原来的$-COO^-$，得最终产物。在整个过程中，中心碳原子上发生了两次 $S_N2$ 反应，构型两次转化，所以最终得保持构型的产物。



在上述反应中$-COO^-$作为中心碳原子的邻近基团参与了反应，协助离去基团离去，称为邻基参与效应（neighboring group participation effect）。邻基参与效应这一概念是由 Winstein S.于 1942 年首先提出的。许多事实表明，在亲核性取代反应中，若中心碳原子邻近有提供电子的负离子或具有未共用电子对的基团或 C=C 或 Ar 等，反应先形成一个环状中间体，外加的亲

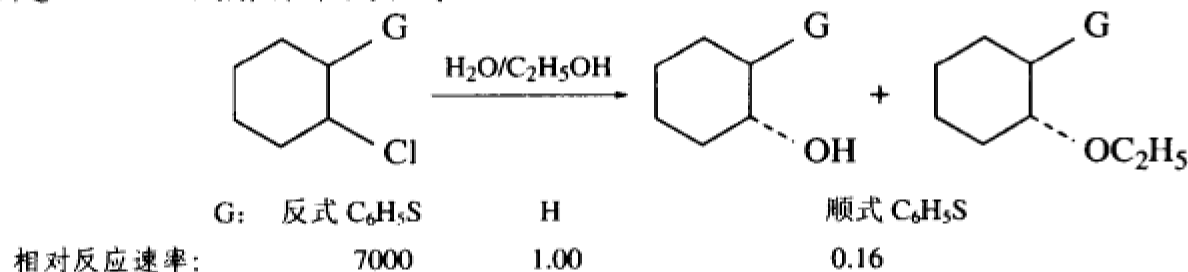
核试剂再从环的背面进攻中心碳原子反应。若邻近基团具有未用电子对，其参与过程可用下式表示：




在有邻基参与的亲核取代反应中，邻基参与效应使反应产物都有一定的立体化学特征，或能使反应速率明显加快（称邻基促进 anchimeric assistance），或者两种情况都有，有时还会有重排产物生成。

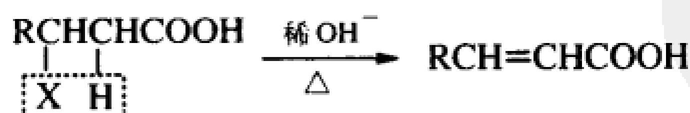
练习题 11.16 (1) $C_2H_5SCH_2CH_2Cl$ (2) $C_2H_5OCH_2CH_2Cl$ (3) $CH_3CH_2CH_2CH_2Cl$ 的水解速率（1）>（2）>（3），试给以解释。

练习题 11.17 试解释下列现象：

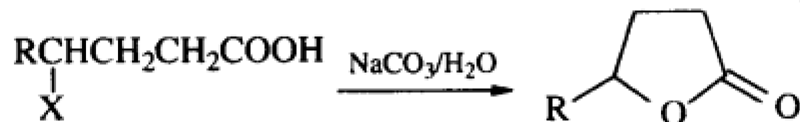



综合前面章节所学知识不难发现，在有机化学反应中，由非手性分子中引入手性中心，可采用 C=C、C=O 等潜手性基团的加成反应来实现。而具有手性中心的化合物参与的反应，其产物的分子构型与反应物的结构、反应类型和反应机理等有关，涉及到化学键的断裂、生成、试剂进攻的方向和离去基团的离去方式等整个反应过程，这些均为立体化学研究的内容。产物分子的构型可以是构型保持（如邻基参与反应）、构型反转（如卤代烷的 $S_N2$ 反应）、消旋化（如单分子机理进行的反应）和单一构型或以一种构型为主（如不对称合成）。

$\beta$-卤代酸在同样条件下发生消除反应，生成 $\alpha,\beta$-不饱和酸，这与 $\alpha$-氢原子比较活泼，以及产物中可形成较稳定的 $\pi$-$\pi$ 共轭体系有关。




$\gamma$-或 $\delta$-卤代酸在等摩尔碱作用下则生成五元或六元环内酯（lactoe）。



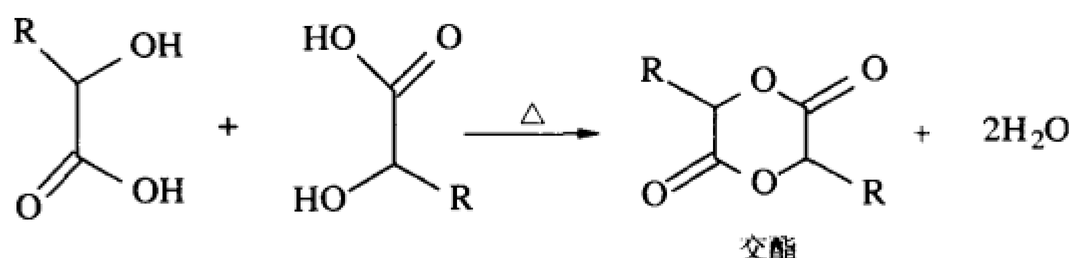

2. 制备 卤原子与羧基的相对位置不同，可采用不同的反应制得，$\alpha$-卤代酸可由羧酸 $\alpha$-氢直接卤代得到；$\beta$-卤代酸由 $\alpha,\beta$-不饱和酸与卤化氢共轭加成得到。

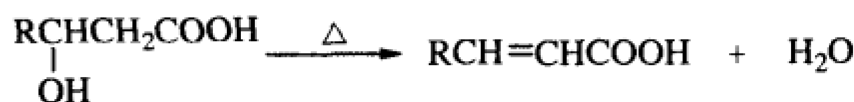


（二）羟基酸

1．化学特性 羟基酸易发生脱水、脱羧反应，产物取决于羟基与羧基的相对位置。

（1）脱水反应 羟基酸对热敏感，受热易脱水，产物因羟基与羧基相对位置不同而异。受热时：α-羟基酸两分子间交叉脱水形成交酯（lactide）；β-羟基酸分子内脱水生成 α，β-不饱和酸；γ-或 δ-羟基酸分子内脱水生成 γ-或 δ-内酯。



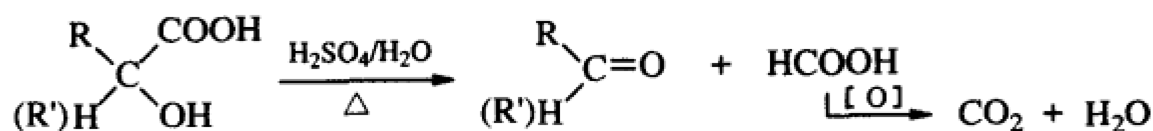


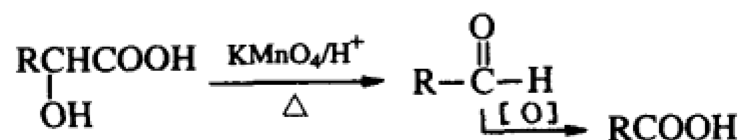


γ-羟基酸在室温下即可脱水，所以，不易得到游离的 γ-羟基酸。γ-内酯是稳定的中性化合物，在碱性条件下可开环形成 γ-羟基酸盐。δ-内酯比 γ-内酯难生成，且 δ-内酯易开环，在室温时即可分解而显酸性。

当羟基和羧基相距四个碳原子以上时，难于发生分子内脱水生成内酯。在加热条件下，可发生分子间脱水生成链状聚酯。

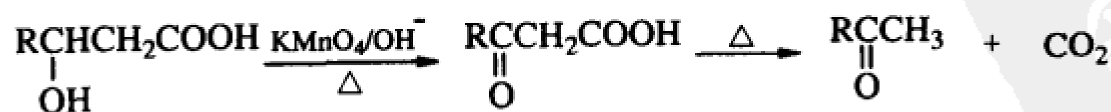
（2）脱羧反应 α-羟基酸与硫酸或酸性高锰酸钾溶液共热，则分解脱羧生成醛或酮。





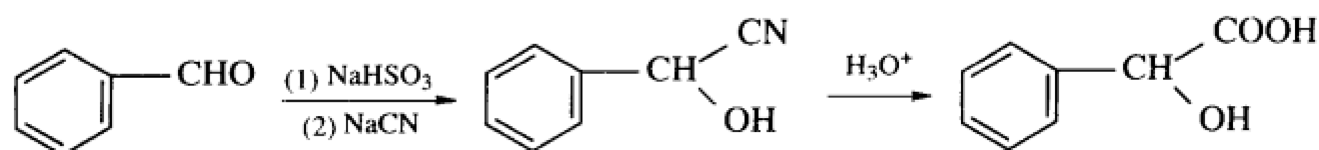
此类反应在合成上可由高级脂肪酸经 α-卤代、水解成 α-羟基酸，再经上述反应制得比原来的酸少一个碳原子的高级脂肪醛、酮或羧酸。

β-羟基酸用碱性高锰酸钾溶液处理，则氧化成 β-酮酸后再脱羧生成甲基酮。

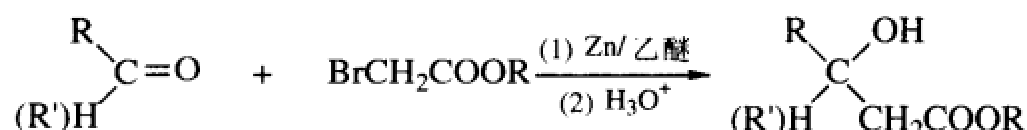


2．制备

（1）水解法 α-卤代酸水解得 α-羟基酸(参见本章 六、)。羟基腈在酸性溶液中水解可得相应的羟基酸。例如：

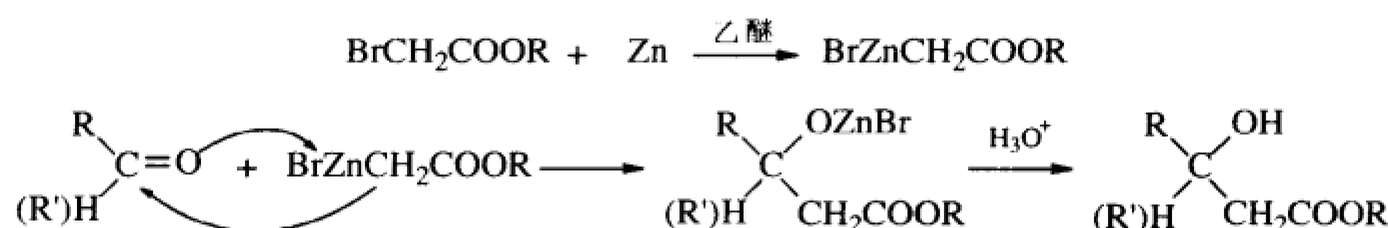


（2）雷福尔马茨基反应　在锌粉存在下，α-卤代酸酯与醛或酮反应得β-羟基酸酯的反应，称为雷福尔马茨基（Reformatsky）反应。

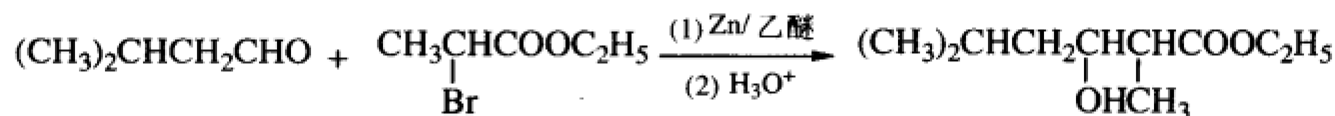


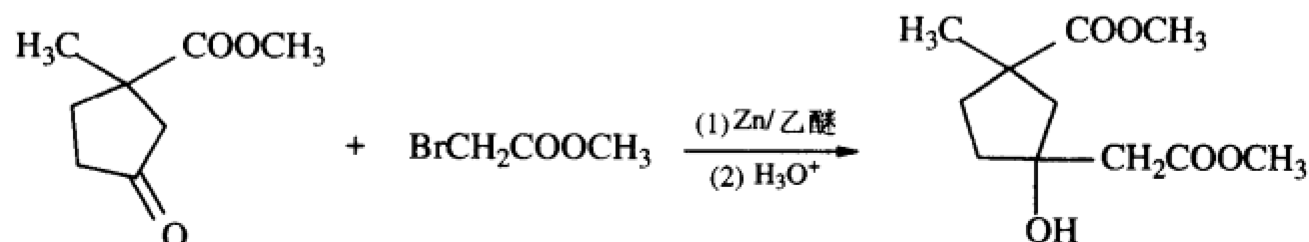
此反应类似格氏试剂与羰基化合物的加成反应。其反应机理如下：

$$BrCH_2COOR + Zn \xrightarrow{乙醚} BrZnCH_2COOR$$



反应中首先生成有机锌化合物，有机锌化合物活性较低，不与酯羰基加成，所以，可得到β-羟基酸酯。此方法可避免β-羟基酸或β-羟基酸酯受热易脱水生成α,β-不饱和酸或酯的缺点，因而产率较高，是合成β-羟基酸酯的一个重要方法。例如：





β-羟基酸酯经水解可得β-羟基酸。

**（三）酮酸**

酮酸是氧代酸的一种。在生物体内，酮酸为糖、脂肪和蛋白质代谢的中间产物，这些中间产物可在酶的作用下发生一系列化学反应，为生命活动提供物质基础。因此，酮酸是一类与医药密切相关的重要有机物。

酮酸分子中含酮基和羧基，因此，既具有酮基的性质，又具有羧基的性质，如酮基可被还原成羟基，与羰基试剂反应生成相应的产物；羧基可生成盐和酯等。由于酮基与羧基的相互影响及二者相对位置的不同，酮酸还表现出一些特殊性质。

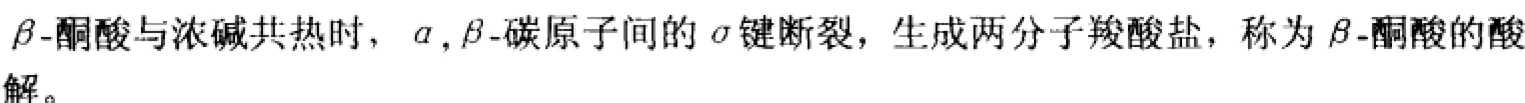
1. 化学特性

（1）酸性　酮酸由于羰基的吸电子诱导效应，使羧基中的氧氢键极性增强，因此，酸性增强。如丙酮酸（p$K_a$2.5）的酸性比丙酸(p$K_a$ 4.87)要强的多。

（2）脱羧反应　由于酮基的影响，酮酸较易发生脱羧反应。α-酮酸与稀硫酸共热，或被弱氧化剂（如 Tolleus 试剂）氧化，均可失去二氧化碳而生成少一个碳的醛或羧酸。生物体内的丙酮酸在缺氧情况下，发生脱羧反应生成乙醛，然后还原形成乙醇。水果开始腐烂或制作发酵饲

料时，常常产生酒味就是这个原因。

β-酮酸只有在低温下稳定，受热易脱羧，这是β-酮酸的共性。生物体内β-酮酸在脱羧酶的催化下也能发生类似的脱羧反应。



$$HOOCCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}COOH \xrightarrow[\text{或}\triangle]{\text{脱羧酶}} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}COOH + CO_2$$

β-酮酸与浓碱共热时，α,β-碳原子间的σ键断裂，生成两分子羧酸盐，称为β-酮酸的酸式分解。



$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2COOH \xrightarrow[\triangle]{\text{浓}NaOH} RCOONa + CH_3COONa$$

（3）氨基化反应　α-酮酸与氨在催化剂作用下可生成α-氨基酸，称为α-酮酸的氨基化反应。



$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}COOH \xrightarrow{NH_3/Pt} R\overset{NH}{\overset{\|}{C}}COOH \xrightarrow{[H]} R\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}HCOOH$$

生物体内α-酮酸与α-氨基酸在转氨酶的作用下，可相互转换产生新的α-酮酸和α-氨基酸，该反应称为氨基转移反应。例如：



$$HOOC-\overset{}{C}(=O)-(CH_2)_2COOH + H_2N-CH(CH_3)-COOH \xrightarrow{\text{谷丙转氨酶(GPT)}} H_2N-CH(COOH)-(CH_2)_2COOH + CH_3-C(=O)-COOH$$

α-酮戊二酸　　　　谷氨酸

2．制备　α-酸是 Berzelius 在1835年首次由酒石酸与硫酸氢钾蒸馏制得的。



$$\begin{matrix}CHOHCOOH\\|\\CHOHCOOH\end{matrix} \xrightarrow[-H_2O]{KHSO_4} \left[\begin{matrix}CHCOOH\\\|\\COHCOOH\end{matrix} \rightleftharpoons \begin{matrix}CH_2COOH\\|\\COCOOH\end{matrix}\right] \xrightarrow{-CO_2} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}COOH$$

这一方法至今仍然是制备丙酮酸的最好方法。

其它α-酮酸也可由酰氰（acyl cyanide）水解制得，酰氰可由酰氯和氰化物反应获得。



$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CN + 2H_2O \longrightarrow R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-COOH + NH_3$$

酰氰醇解则得α-酮酸酯。例如：



$$C_6H_5-CH(NH_2)-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl \xrightarrow[Li_2CO_3,THF]{KCN} C_6H_5-CH(NH_2)-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CN \xrightarrow[ClH]{CH_3OH} C_6H_5-CH(NH_2)-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-COOCH_3$$

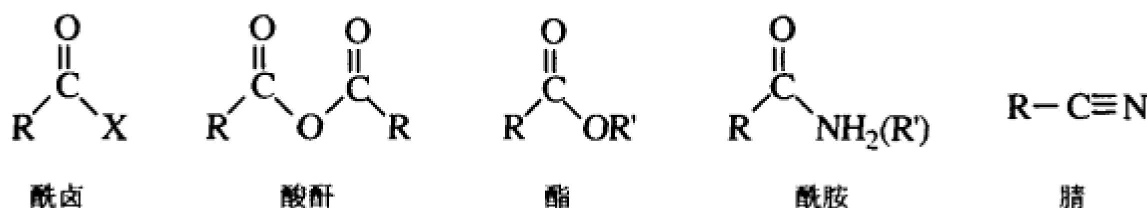
β-酮酸可由酯缩合反应制得（参见第十二章 三、）。

（孟昭力）

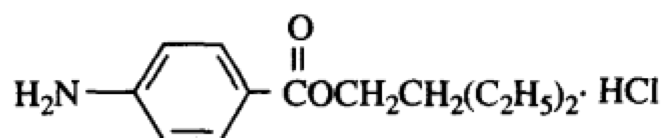
# 第十二章

# 12 羧酸衍生物

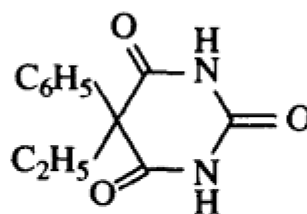
羧酸分子中羧基发生变化所生成的化合物称为羧酸衍生物（carboxylic acid derivatives）。主要有酰卤、酸酐、酯、酰胺和腈（nitrile）。




羧酸衍生物的反应性能很强，可转变成多种化合物，被广泛用于药物的合成，且许多药物本身就含有酯、酰胺或其衍生物的结构。例如：



盐酸普鲁卡因（局麻药）

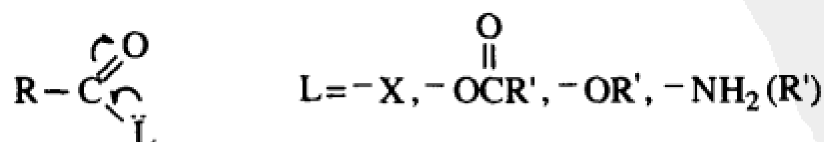


苯巴比妥（镇静剂）

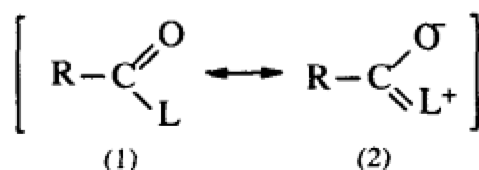
## 一、结构和命名

### （一）结构

酰卤、酸酐、酯和酰胺分子中都含有酰基，它们的结构与羧酸类似，羰基碳为 $sp^2$ 杂化，未参加杂化的 $p$ 轨道与氧原子的 $p$ 轨道交盖形成 $\pi$ 键，与羰基相连的原子（X、O、N）上都有未用电子对能与羰基的 $\pi$ 键形成 $p$-$\pi$ 共轭。可用通式表示如下：



羧酸衍生物的结构亦可用共振式表示：



电荷分离共振式对共振杂化体的贡献大小与 L 中 X、O、N 的电负性大小有关，其中氮的电负性最小，因此，在酰胺的共振极限式中，电荷分离式（2）对共振杂化体的贡献较大，表现在 C-N 键具有部分双键性质、键长较胺分子中的 C-N 键短：



由于卤原子的电负性较大，在酰卤的共振极限式中，电荷分离式（2）对共振杂化体的贡献很小，因此，在共振杂化体中以（1）式为主，酰卤分子中 C-X 键并不比卤代烷中的 C-X 键短：

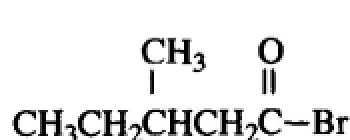


腈含有氰基，氰基中的碳和氮均为 *sp* 杂化，腈的结构和炔烃相似。腈的结构可用共振式表示如下：



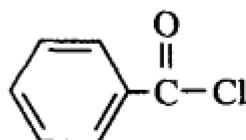
**（二）命名**

酰卤和酰胺的命名是在酰基名称后加上卤素或胺的名称。酰卤的英文名称是由-yl halide 取代相应酸的词尾-oic acid；酰胺的英文命名是由相应酸去掉-oic acid，加上 amide 例如：



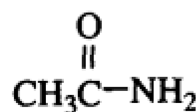
3-甲基戊酰溴

3-methyl pentanoyl bromide



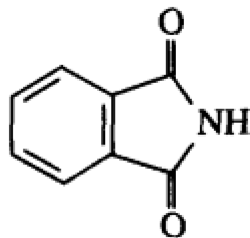
苯甲酰氯

benzoyl chloride



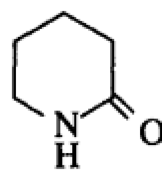
乙酰胺

acetamide



邻苯二甲酰亚胺

phthalimide



$\delta$-己内酰胺

$\delta$-valerolactam

酰胺若氮上有取代基，在取代基名前加 N 标出。例如：



*N*-甲基丙酰胺

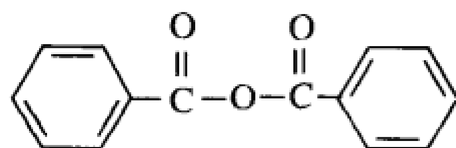
*N*-methylpropanamide

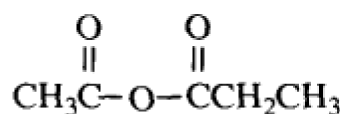


*N*,*N*-二甲基甲酰胺

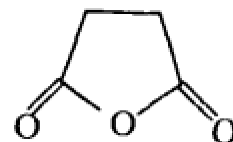
*N*,*N*-dimethyl pornamide

酸酐的命名是由相应的酸加上“酐”字组成。英文名称是把相应酸的 acid 改为 anhydride。例如：

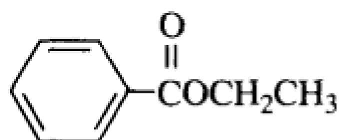

苯甲酸酐
benzoic anhydride

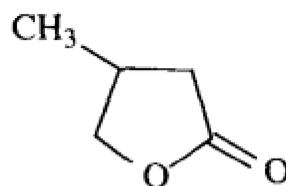


乙（酸）丙（酸）酐
acetic propanoic anhydride


丁二酸酐
butanedioic anhydride

酯根据水解生成的酸和醇命名，称为某酸某酯，多元醇酯称为某醇某酸酯。英文名称是去掉相应酸英文名的 ic acid，改为词尾 ate，并在前面加上烃基的名称。例如：

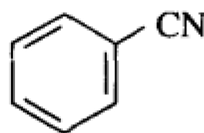

苯甲酸乙酯
ethyl benzoate

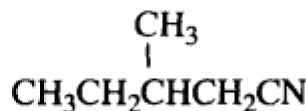

3-甲基-4-丁内酯
3-methyl-4-butanolide

腈是根据主链碳原子数（包括氰基碳）用"腈"命名。英文名称通常是以 alkanenitrile 命名。例如：



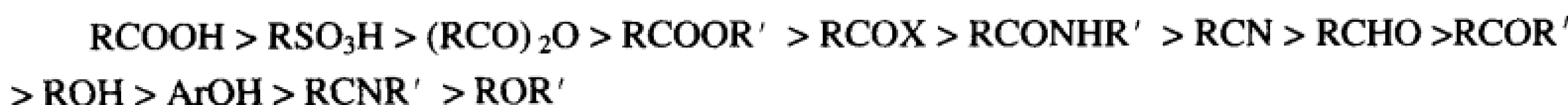
乙腈
acetonitrile


苯甲腈
benzonitrile

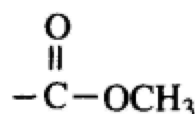


3-甲基戊腈
3-methylpentanenitrile

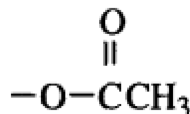
在命名含多官能团的化合物时，需选择一个官能团为母体化合物，而把其它官能团作为取代基。选作母体化合物的优先次序如下：


$RCOOH > RSO_3H > (RCO)_2O > RCOOR' > RCOX > RCONHR' > RCN > RCHO > RCOR' > ROH > ArOH > RCNR' > ROR'$

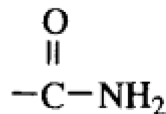
羧酸衍生物的官能团作为取代基时其名称如下：



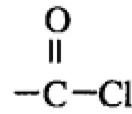
甲氧甲酰基
methoxycarbonyl



乙酰氧基
acetyloxy



氨甲酰基
aminocarbonyl



氯甲酰基
chloroformyl



氰基
cyano

## 二、物理性质

低级的酰卤和酸酐是具有刺激气味的无色液体，高级的为固体；低级的酯是易挥发并有芳香气味的无色液体；酰胺除甲酰胺和某些 *N*-取代酰胺外，均是固体。

酰卤和酯各自分子间没有氢键缔合，故酰卤和酯的沸点较相应的羧酸低；酸酐的沸点较相应羧酸的高，但较分子量相当的羧酸低；酰胺分子间不仅可以通过氢键缔合，而且在酰胺的共振极限式中，电荷分离式对共振杂化体的贡献较大，因此，酰胺分子间的偶极作用力比较大，其熔点、沸点都较相应的羧酸高。当酰胺氮上的氢都被烷基取代后，分子间不能形成氢键，熔

点和沸点都降低。如脂肪族 *N*-烷基取代酰胺一般为液体。腈分子中，C≡N 键极性大，沸点比酰卤和酯高，但由于分子间不能形成氢键，故沸点较羧酸低。

酰卤与酸酐不溶于水，低级的遇水分解。酰胺能与质子性溶剂分子缔合，低级的酰胺能溶于水，如 *N,N*-二甲基甲酰胺能与水混溶。它是很好的非质子性极性溶剂，能与许多有机溶剂混溶。酯在水中的溶解度较小，但易溶于有机溶剂，也能溶解许多有机物，如乙酸乙酯常用作从水溶液中提取有机物的溶剂。

**表 12-1 羧酸衍生物的物理常数**

| 名　称 | 沸点/℃ | 熔点/℃ | 密度(103kg/m3) |
|---|---|---|---|
| 乙酰氯 | 52.0 | -112 | 1.104 |
| 丙酰氯 | 80.0 | -94 | 1.065 |
| 苯甲酰氯 | 197.2 | -1 | 1.212 |
| 乙酸酐 | 139.6 | -73 | 1.082 |
| 丙酸酐 | 168 | -45 | 1.212 |
| 苯甲酸酐 | 360 | 42 | 1.199 |
| 邻苯二甲酸酐 | 284.5 | 132 | 1.527 |
| 甲酸乙酯 | 54 | -80 | 0.969 |
| 乙酸乙酯 | 77.1 | -84 | 0.901 |
| 苯甲酸乙酯 | 213 | -35 | $1.051^{15}$ |
| 乙酰胺 | 222 | 82 | 1.159 |
| 丙酰胺 | 213 | 80 | 1.042 |
| 乙酰苯胺 | 305 | 114 | $1.21^{4°}$ |
| N,N-二甲基甲酰胺 | 153 | | 0.948 |
| 乙腈 | 82 | -45 | 0.783 |
| 苯甲腈 | 191 | -13 | 1.005 |

红外光谱：羧酸衍生物（腈除外）的红外光谱在 1850~1630cm$^{-1}$ 范围内有强吸收峰，这是羧基的伸缩振动所致。确切的频率取决于该化合物的结构，羧酸衍生物中羰基的红外吸收频率大致范围见表 12-2。

**表 12-2 羧酸衍生物中羰基的红外吸收峰位置**

| 化　合　物 | 羰基的伸缩振动/cm$^{-1}$ | 化　合　物 | 羰基的伸缩振动/cm$^{-1}$ |
|---|---|---|---|
| RC(=O)—Cl | 1810~1795 | ArC(=O)OR | 1740~1715 |
| ArC(=O)—Cl | 1770~1740（液态或固态） | RC(=O)—$NH_2$ | 1680~1660（固） |
| $(RC(=O))_2O$ | 1845~1815<br>1780~1745 | RC(=O)—NHR' | 1680~1630 |

续表

| 化　合　物 | 羰基的伸缩振动/$cm^{-1}$ | 化　合　物 | 羰基的伸缩振动/$cm^{-1}$ |
|---|---|---|---|
| $RC(=O)OR'$ | 1750~1735 | $RC(=O)-NR'_2$ | 1670~1640 |

酰卤中由于卤原子的吸电子诱导效应，使羰基伸缩振动吸收频率加大，约在 1800$cm^{-1}$（见图 12-1）

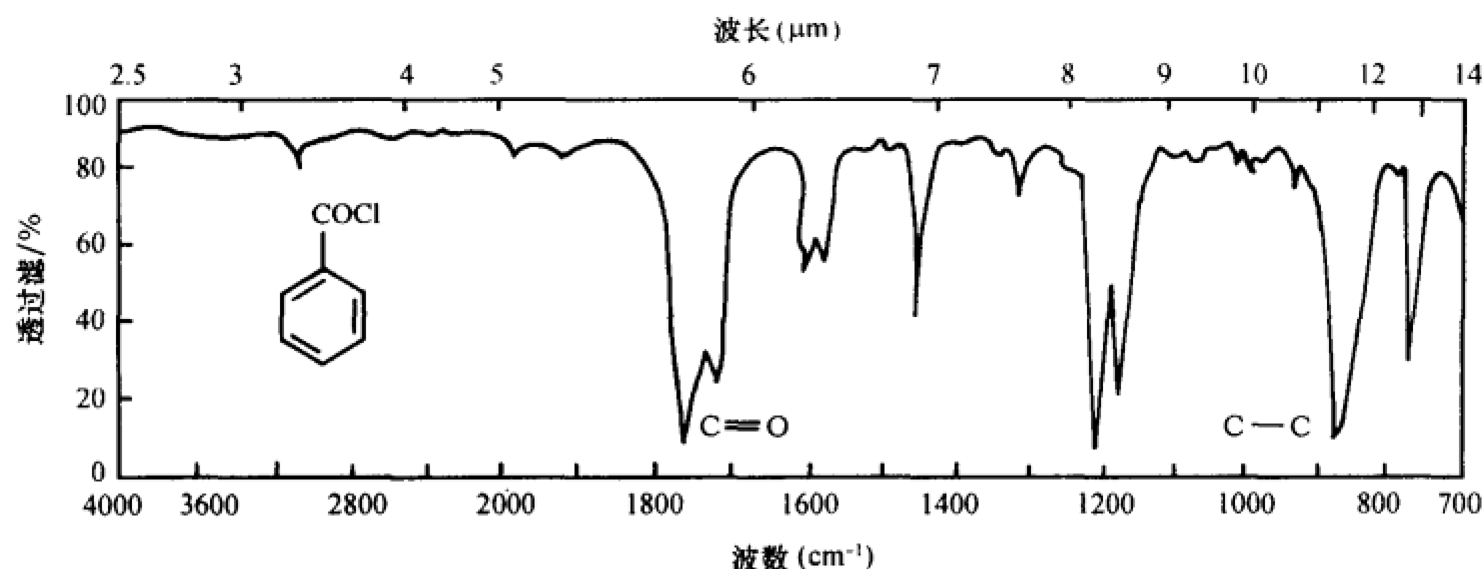



图 12-1　苯甲酰氯的红外光谱图

酸酐有两个羰基，在 1845~1745$cm^{-1}$ 有两个伸缩振动吸收，两峰相差约 60 $cm^{-1}$。在 1310~1050 $cm^{-1}$ 有 C-O 伸缩振动吸收（见图 12-2）。

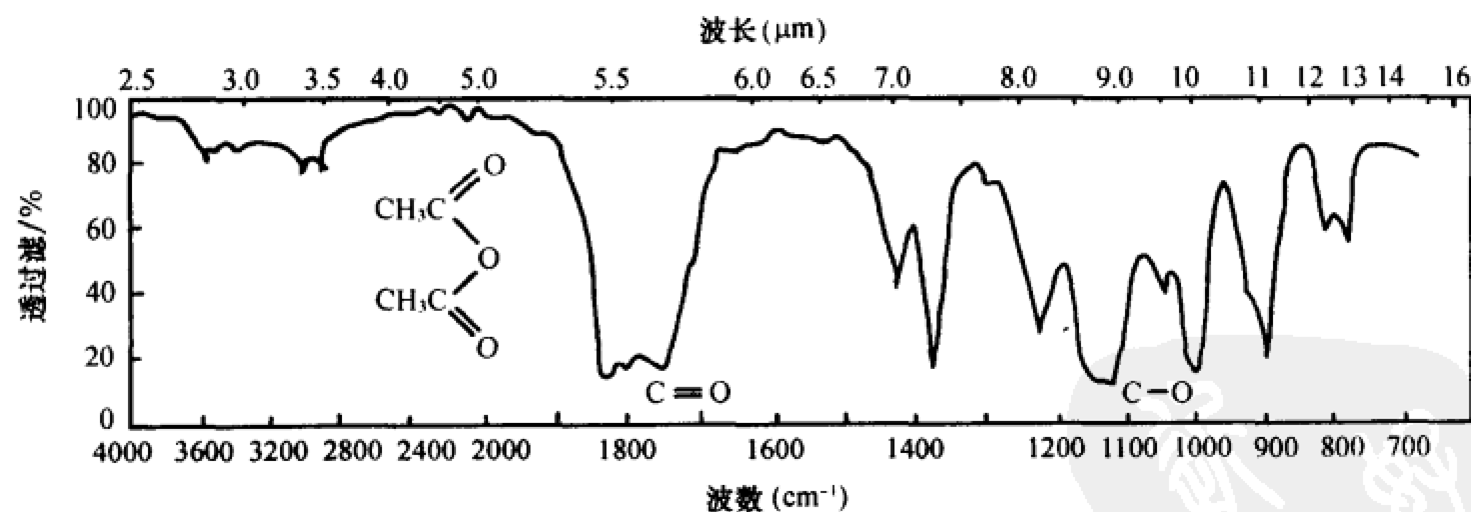



图 12-2　乙酸酐的红外光谱图

酯中羰基伸缩振动吸收在 1735 $cm^{-1}$ 区域；并在 1300~1050 $cm^{-1}$ 处有两个 C-O 伸缩振动，其中波数较高的吸收带易于鉴别（见图 12-3）

酰胺中由于氨基氮与羰基的共轭效应最强，使羰基的伸缩振动吸收频率降低，在 1650 $cm^{-1}$ 区域。在 3500~3200 $cm^{-1}$ 处有 N-H 伸缩振动吸收（见图 12-4）

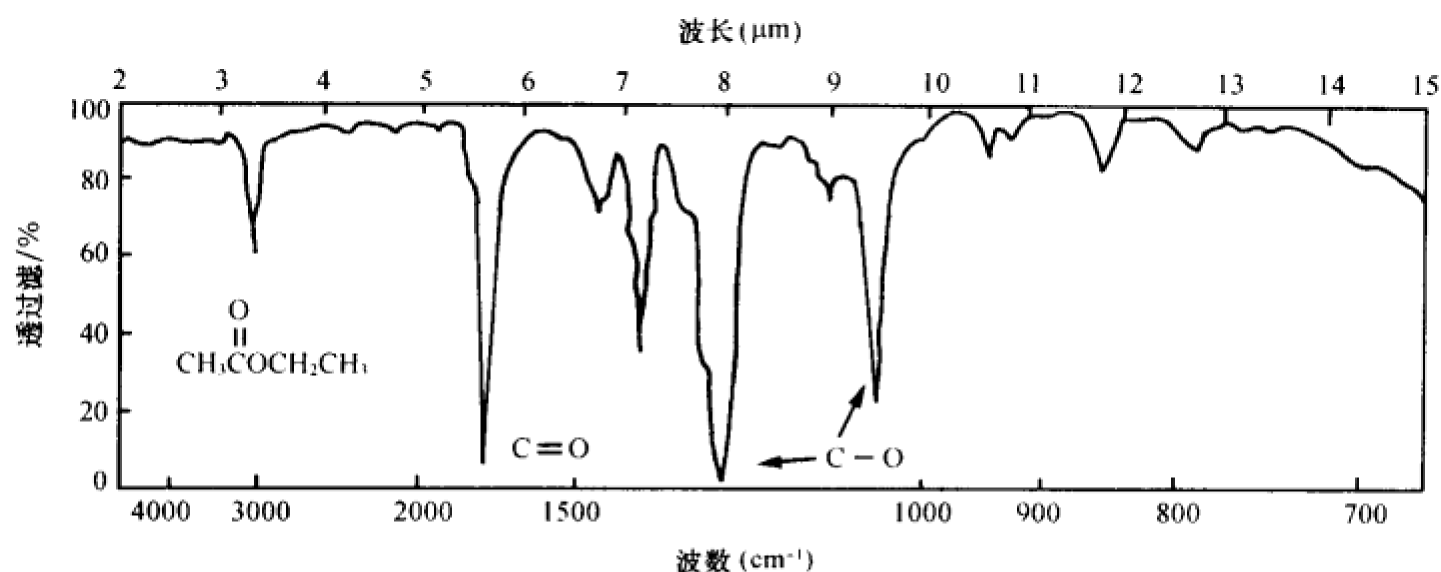



图 12-3 乙酸乙酯的红外光谱图

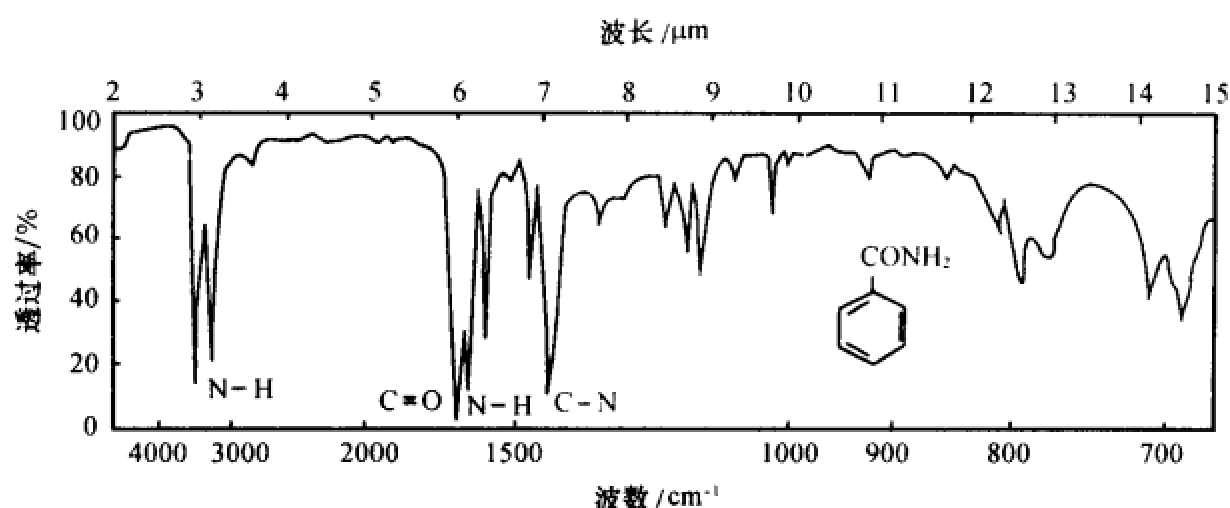



图 12-4 苯甲酰胺的红外光谱图

脂肪腈的 C≡N 键伸缩振动在 2260~2240 $cm^{-1}$ 区域，芳香族腈则在 2240~2220 $cm^{-1}$ 处有特征吸收。

核磁共振氢谱：羧酸衍生物中 $\alpha$-质子受羰基或氰基影响，使化学位移向低场移动，一般 $\delta$ 值为 2~3。酯分子中烷氧基 $\alpha$-碳原子上质子的 $\delta$ 值在 3.7~4.1，比酰基 $\alpha$-碳上的质子化学位移更靠近低场（图 12-5）。酰胺中氮上质子（-CONH-）的 $\delta$ 值一般在 5~8，是宽而矮的典型吸收峰。

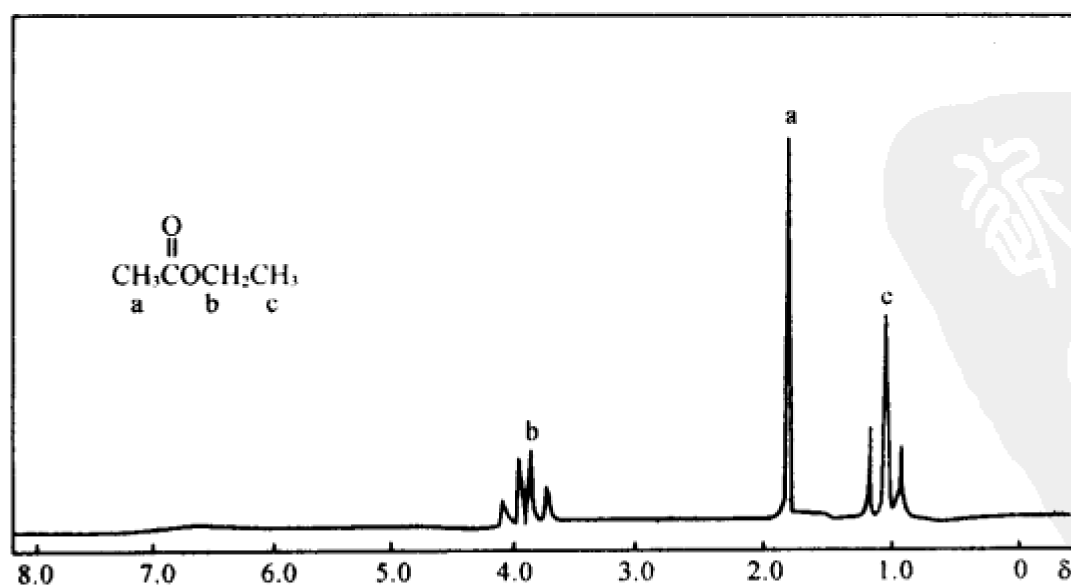



图 12-5 乙酸乙酯的 $^1$H-NMR 谱图

质谱：酯、酰胺的裂解方式与羧酸相似，与羧酸相比更容易发生 $\alpha$-裂解。图 12-6 为丁酸甲酯的质谱图。

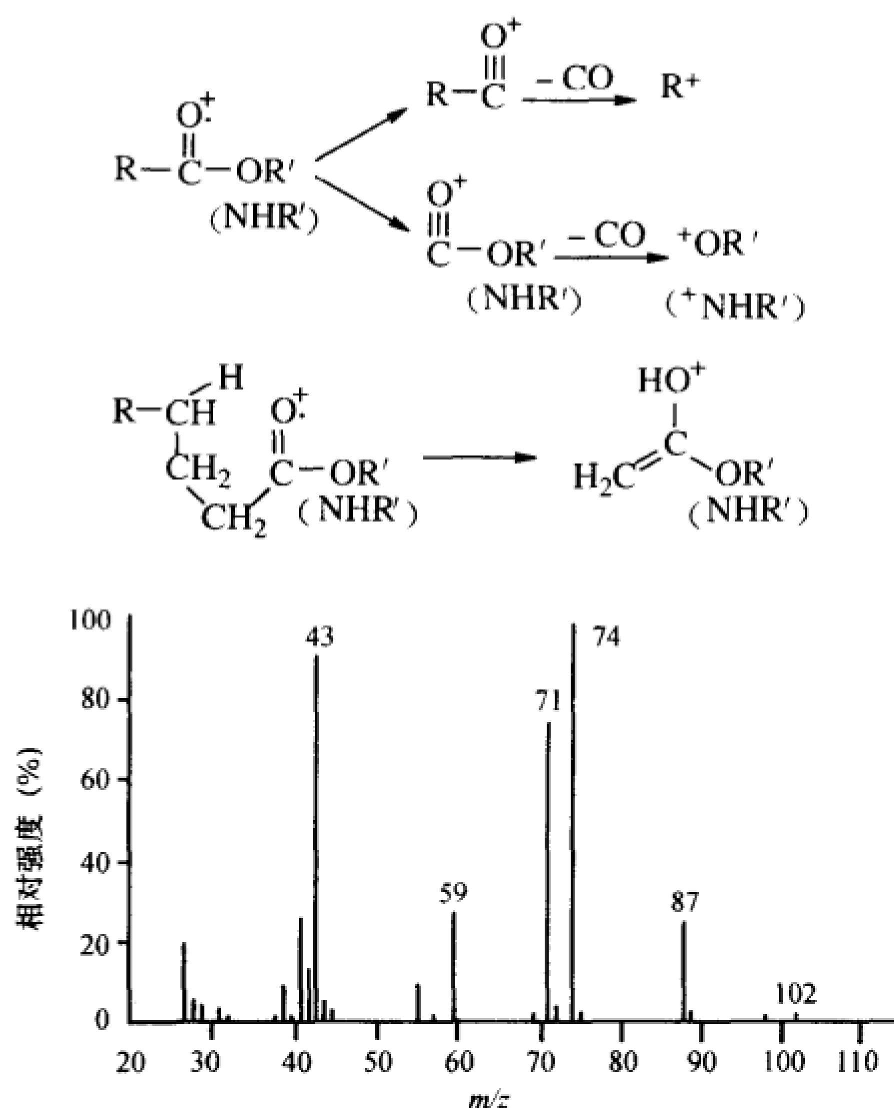



**图 12-6　丁酸甲酯的质谱图**

练习题 12.1　苯甲酸在少量硫酸存在下与甲醇进行酯化，最后的反应混合物中含有苯甲酸、甲醇、水、苯甲酸甲酯和硫酸。试概述分离出纯净酯的步骤。

练习题 12.2　乙酰胺的分子量较 *N,N*-二甲基甲酰胺小，但熔点和沸点均比后者高，为什么？

| | 熔点/℃ | 熔点/℃ | 分子量 |
|---|---|---|---|
| 乙酰胺 | 82 | 222 | 59 |
| *N,N*-二甲甲酰胺 | -20 | 153 | 73 |

## 三、化学反应

羧酸衍生物的结构中含有相同的官能团酰基，表现出相似的化学反应，都可发生酰基上的亲核取代反应，如与水、醇、氨（胺）等发生水解、醇解、氨解反应。羧酸衍生物中的羰基也能发生还原反应及与有机金属化合物发生加成等反应。有的衍生物还有些特殊性质。

（一）亲核取代反应

羧酸衍生物中的羰基碳上带部分正电荷，易受亲核试剂的进攻，而发生酰基上的亲核加成-消除反应，其反应机理如下：

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-L \overset{Nu^-}{\rightleftharpoons} R-\underset{L}{\overset{Nu}{|}}{C}-O^- \rightleftharpoons R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Nu + L^-$$

$$Nu = H_2O, R'OH, NH_3, R'NH_2$$

$$L = -X, -O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R', -OR', -NH_2(R')$$

反应速率受羧酸衍生物结构中的电子效应和空间效应的影响，因而与亲核加成和消除两步反应均有关系。第一步亲核加成，形成四面体的氧负离子中间体，如果羰基碳上所连的基团吸电子效应越强，且体积较小，则使中间体稳定，有利于加成，反应速率就快；反之则不利于加成，反应速率就慢。-L 基团吸电子效应强弱是-X > -OCOR′ >-OR′ > $-NH_2$。第二步消除反应时，其反应速率与离去基团 $L^-$ 的碱性强弱有关，碱性愈弱愈易离去。L 离去的倾向越大，反应速率越快，$L^-$ 的碱性强弱顺序是 $NH_2^-$>$RO^-$>$RCOO^-$>$X^-$，所以，$L^-$ 的离去能力是 $X^-$>$RCOO^-$> $RO^-$> $NH_2^-$。因此，羧酸衍生物亲核取代反应的活性顺序为：

$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}-X > R\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}R > R\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR' > R\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2 \approx RCN$$

亲核取代反应总的结果是-L 基团被羟基、烷氧基或氨（胺）基所取代，这称之为羧酸衍生物的水解、醇解和氨解反应。有些羧酸衍生物的亲核取代反应需在酸或碱催化下进行。利用亲核取代反应可使羧酸衍生物之间相互转化。

1. 水解反应　所有羧酸衍生物均可发生水解反应生成羧酸。

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-L + HOH \longrightarrow R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH + HL$$

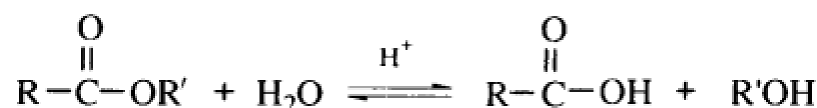
（1）酰卤的水解　低级的酰卤极易水解，如乙酰氯遇水反应很激烈；随着酰卤分子量增大，在水中的溶解度降低，水解速度逐渐减慢，必要时需加入适当溶剂（如二氧六环，四氢呋喃等），以增加其与水的接触，促使反应速率加快。例如：

$$n-C_{19}H_{39}\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl + H_2O \xrightarrow{\text{二氧六环}} n-C_{19}H_{39}\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH + HCl$$

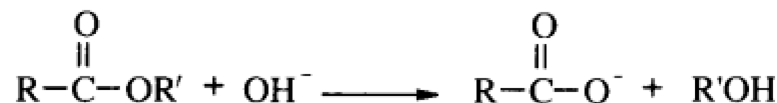
（2）酸酐的水解　酸酐可以在中性、酸性或碱性溶液中水解，反应活性比酰卤稍缓和一些，但比酯易水解。由于酸酐不溶于水，室温下水解很慢，必要时需加热、酸碱催化或选择适当溶剂使之成均相可加速水解。例如：

$$\text{(甲基马来酸酐：}CH_3-C=CH\text{，两端 }C=O\text{ 经 O 成环)} + H_2O \xrightarrow{\triangle} CH_3(COOH)C=CH(COOH)$$

（3）酯的水解　酯水解需在酸或碱催化下进行。在酸催化下水解是酯化反应的逆反应。



在碱催化下反应，酯水解生成的羧酸与碱成盐，使平衡破坏，反应成为不可逆的。



因此，在碱过量的条件下，水解可进行完全，是常采用的方法。反应中，碱不仅仅是催化剂，而且也是参加反应的试剂，反应速度与酯的浓度和碱的浓度成正比。

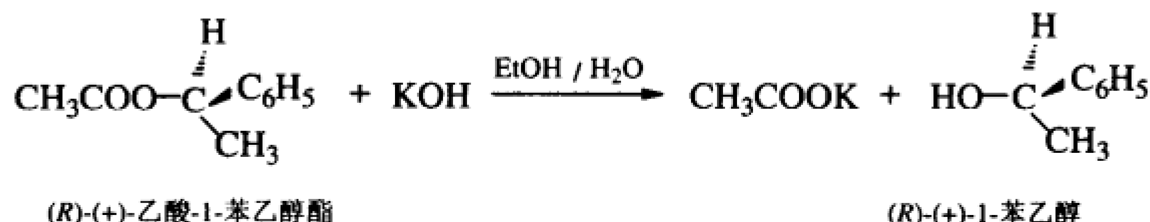
在水解反应中，酯分子可能在两处发生键的断裂，一种是酰氧断裂，另一种是烷氧断裂。



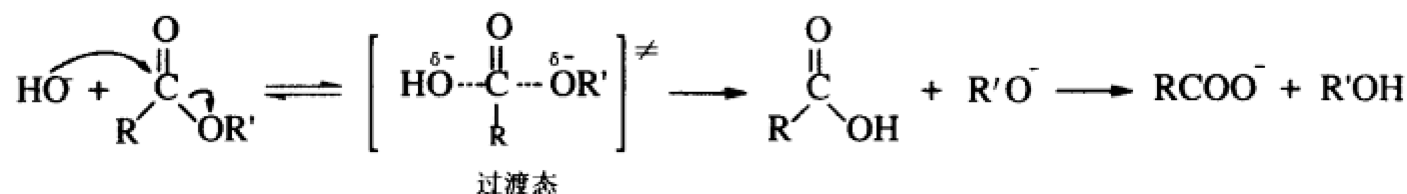

将 $^{18}O$ 标记的丙酸乙酯在普通水中碱性水解，生成含有 $^{18}O$ 的乙醇。



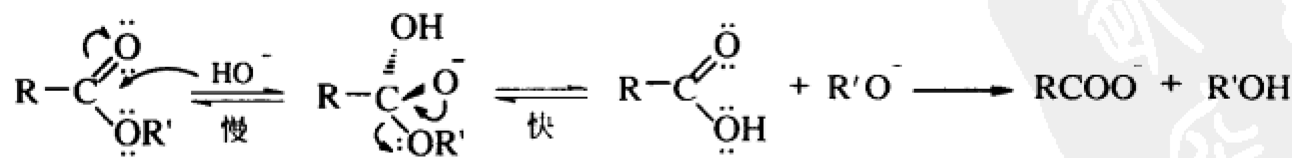
旋光的乙酸-1-苯乙醇酯水解后，生成具有旋光性的 1-苯乙醇，其构型没有改变。



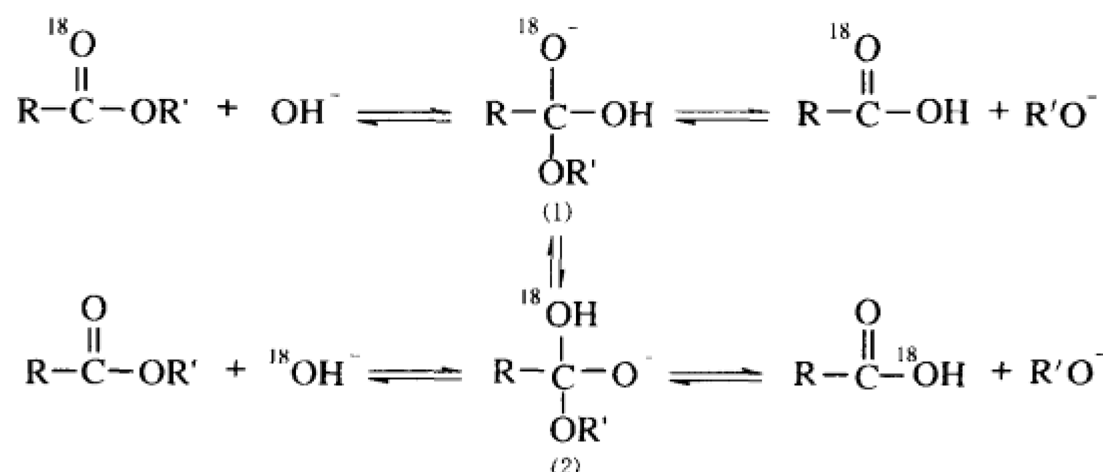

上述实验事实表明：在碱催化下，酯的水解是以酰氧断裂方式进行的。酰氧断裂可有两种反应机理。一是与亲核取代 $S_N2$ 机理相似，$HO^-$ 进攻酯分子中羰基碳原子，形成新的 C-O 键的同时，酰氧键断裂，烷氧基以负离子形式离去：




二是 $HO^-$ 进攻酯分子中的羰基碳原子，发生亲核加成反应，生成四面体中间体，再脱去烷氧负离子：




通过实验可以证明酯的水解反应是以哪种机理进行。用以 $^{18}O$ 标记羰基的酯在碱性溶液中进行部分水解，回收未水解的酯，然后测定未水解酯中 $^{18}O$ 的丰度，发现酯中 $^{18}O$ 的丰度降低，即存在没有 $^{18}O$ 的酯，这说明酯分子中 $^{18}O$ 在水解过程中与反应介质中 $^{16}O$ 发生了同位素交换。如下式所示：



这个现象只有能从形成四面体中间体来解释，即是中间体（1）与（2）发生了质子转移的结果，如果按类似 $S_N2$ 反应机理进行水解，羰基没有参与反应，不存在酯的 $^{18}O$

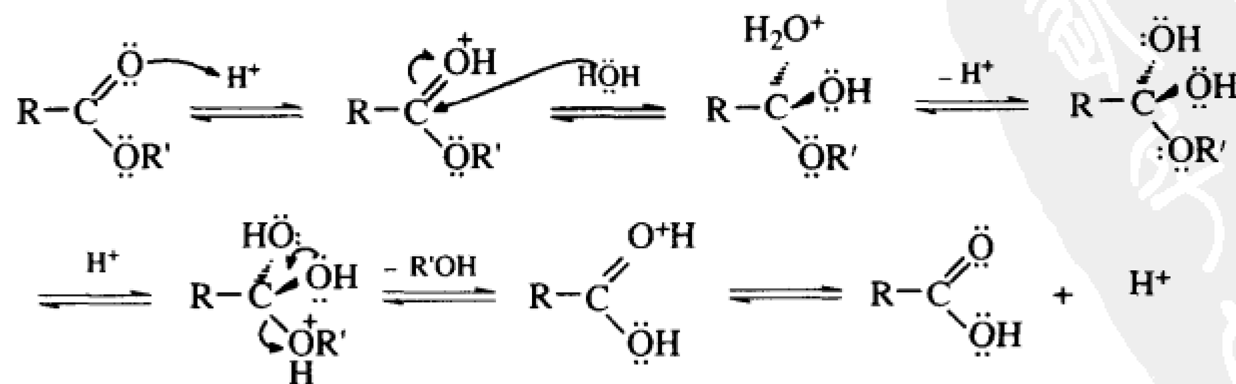
丰度降低的问题，因此，碱催化下酯的水解是按第二种反应机理进行。反应经过亲核加成-消除过程，总的结果是酯中的烷氧基被羟基取代。

$HO^-$ 进攻羰基生成四面体中间体是反应最慢的一步，是决定水解速度的一步，反应速度与带负电荷的四面体中间体稳定性有关。若酯分子中烃基上有吸电子基，有利于负电荷分散，使中间体稳定，反应速度加快，吸电子能力愈强，反应速度愈快。立体阻碍对四面体中间体的稳定性也有较大的影响，酰基 α-碳上取代基的体积愈大，取代基数目愈多，愈不利于中间体形成，水解速度愈慢。烷氧基部分的立体阻碍也有同样的影响。

**表 12-3　酯的碱催化水解中电性效应及立体阻碍对反应速率的影响**

| $RCOOC_2H_5$ | | $RCOOC_2H_5$ | | $CH_3COOR$ | |
|---|---|---|---|---|---|
| $H_2O$，25℃ | | 87．8%ROH，30℃ | | 70%丙酮，25℃ | |
| R | 相对速率 | R | 相对速率 | R | 相对速率 |
| $CH_3$ | 1 | $CH_3$ | 1 | $CH_3$ | 1 |
| $CH_2Cl$ | 290 | $CH_3CH_2$ | 0.470 | $CH_3CH_2$ | 0.431 |
| $CHCl_2$ | 6130 | $(CH_3)_2CH$ | 0.100 | $(CH_3)_2CH$ | 0.065 |
| $CH_3CO$ | 7200 | $(CH_3)_3C$ | 0.010 | $(CH_3)_3C$ | 0.002 |
| $CCl_3$ | 2315 | $C_6H_5$ | 0.102 | 环己基 | 0.042 |

羧酸的伯、仲醇酯在酸催化下水解时,也是以酰氧断裂方式进行，反应机理如下：



首先是酸分子中羰基氧原子质子化，使羰基碳原子正电性增加，有利于弱亲核试剂水的进

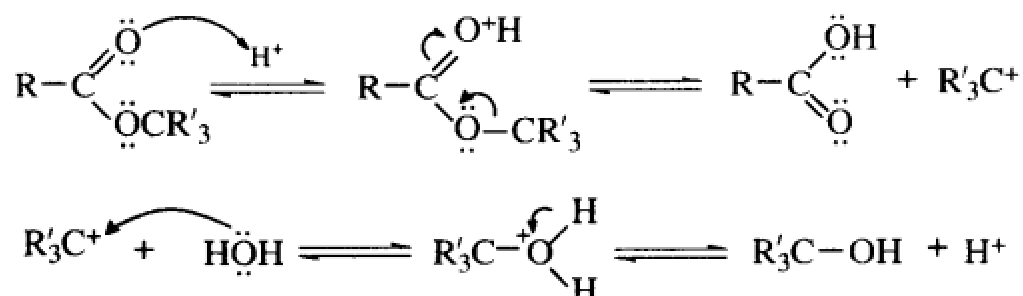
攻，生成活性中间体，然后质子转移到烷氧基氧上，再消除弱碱性的醇分子生成羧酸。

酸催化下酯水解速率的快慢也与中间体的稳定性有关，电性效应对水解速率的影响不如在碱催化水解中大，因为给电子基团对酯的质子化有利，但不利于水分子亲核进攻；而吸电子基团则不利于酯羰基氧原子的质子化。立体阻碍对其影响较大。

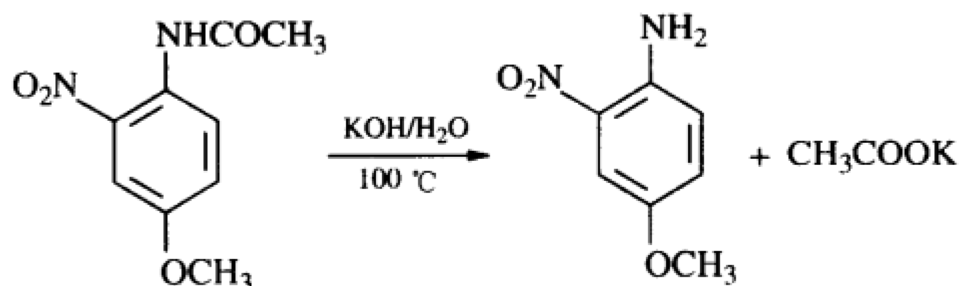
**表 12-4　乙酸酯（$CH_3COOR$）在盐酸溶液中和 25℃时水解的相对速率**

| R | $CH_3$ | $CH_3CH_2$ | $(CH_3)_2CH$ | $(CH_3)_3C$ | $C_6H_5CH_2$ | $C_6H_5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 相对速率 | 1 | 0.97 | 0.53 | 1.15 | 0.96 | 0.69 |

一般酯的水解按上述机理进行，但由于酯的结构和反应条件的不同，水解的机理和键的断裂方式也会不同。叔醇酯在酸催化下水解时，由于立体阻碍较大，反应按烷氧断裂方式进行。



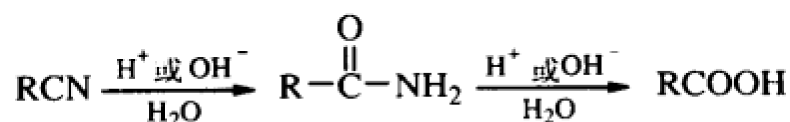
(4) 酰胺的水解　酰胺比酯难水解，一般需在酸或碱催化、加热条件下进行。例如：



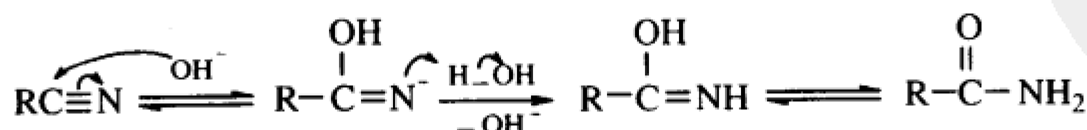
在酸或碱催化下，酰胺的水解机理和酯的水解机理相似。

> 练习题 12.3　有旋光性的 3,7-二甲基-2-辛醇乙酸酯在酸性水解时，生成的醇其旋光纯度降低，如何解释？
> 练习题 12.4　写出苯甲酰胺在酸催化下和碱催化下水解的反应机理。

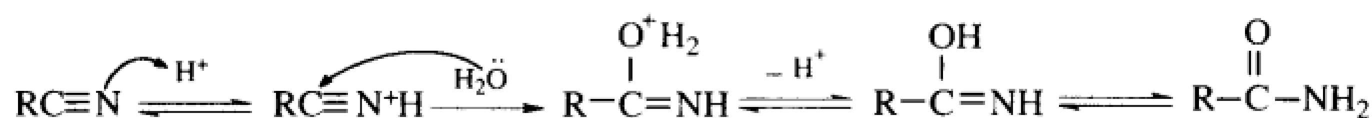
(5) 腈的水解　腈在酸或碱催化下水解成酰胺，继续水解生成羧酸。



碱水解机理：



酸水解机理：




控制反应条件，也可使腈水解停留在酰胺一步，称为腈的部分水解。一般先将腈溶解于浓硫酸中，再将此溶液慢慢倒入冰水中；或将腈于冷的浓盐酸混合剧烈搅拌，都可得到酰胺。

羧酸衍生物易水解，许多前体药物正是利用了这一性质，但在使用和保存该类药物时应多加注意。例如：某些易水解的药物，通常制成含水量控制在一定范围内的注射用制剂，临用时再加水配成注射液；酯类和酰胺类药物在一定 pH 范围内较稳定，配成水溶液时，必须控制溶液的 pH 值；羧酸衍生物类药物的注射用制剂在消毒灭菌时，应注意控制温度和时间等。

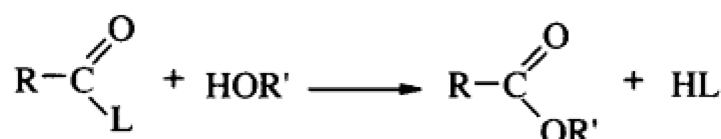
练习题 12.5　对位取代苯甲酸乙酯(R—⟨苯环⟩—$COOC_2H_5$)碱性水解的相对速率如下：

| R: | $-NO_2$ | -Cl | -H | $-CH_3$ | $-OCH_3$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | 110 | 4 | 1 | 0.5 | 0.2 |

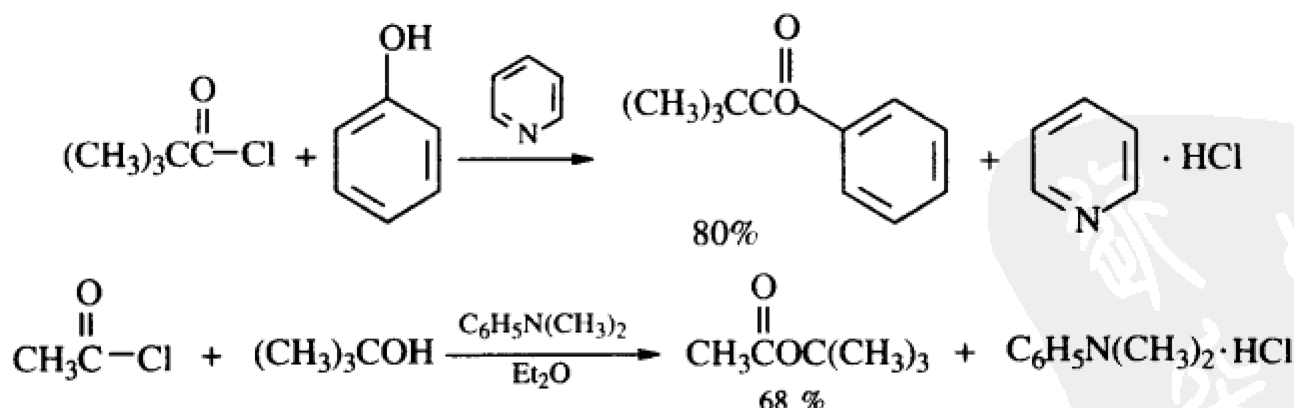
应如何解释？当 R 为–Br、$-NH_2$、$-C(CH_3)_3$ 时，对水解反应是减慢还是加快？

练习题 12.6　醛、酮与羧酸衍生物分子中都含有羰基，羧酸衍生物可发生亲核取代反应，但醛、酮只发生亲核加成而不发生亲核取代反应，解释其原因。

2. 醇解反应　酰卤、酸酐、酯和酰胺均能与醇反应生成酯。

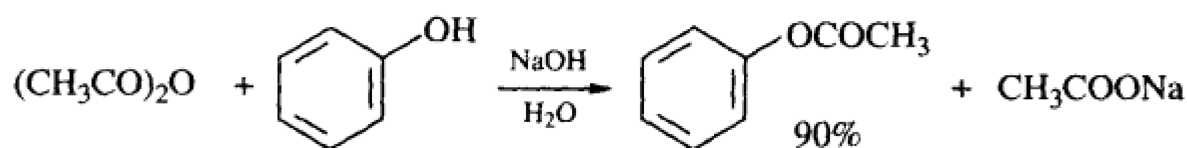



（1）酰卤的醇解　酰卤与醇很快反应生成酯，是合成酯的常用方法之一，通常用来制备难以直接从羧酸与醇反应得到的酯。例如：

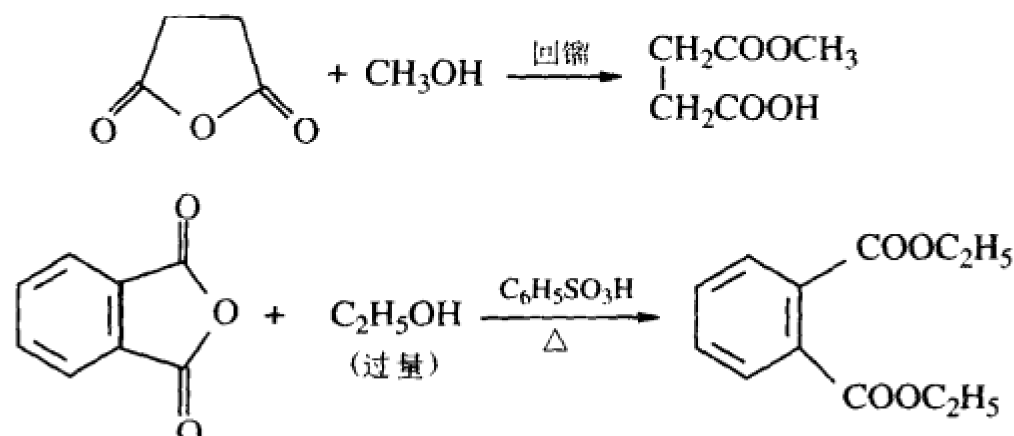



反应中的碱可促进反应进行，其作用一方面是中和反应中产生的酸，另一方面起催化作用。

（2）酸酐的醇解　酸酐易与醇反应成酯，反应较酰卤温和，反应可用少量酸或碱催化，也是制备酯的常用方法，例如：

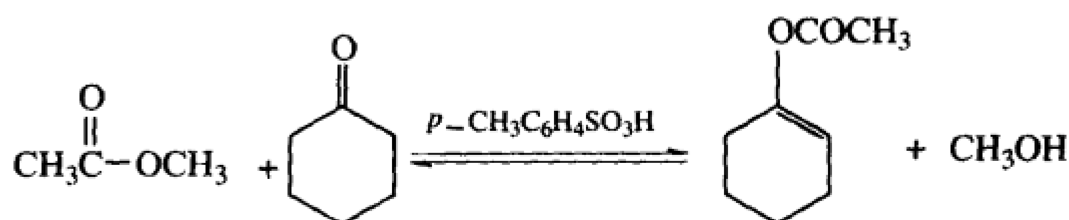


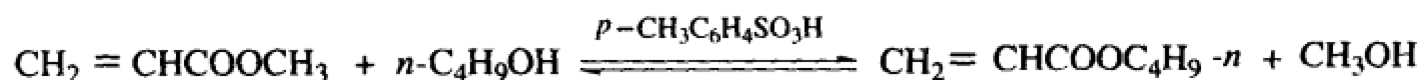
环状酸酐在不同条件下醇解，可以得到单酯或二酯。例如：



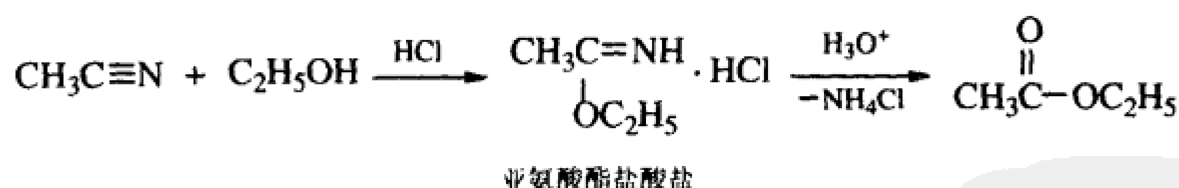
（3）酯的醇解　在酸或碱存在下，酯与醇反应，酯中的烷氧基与醇中的烷氧基交换生成新的酯和醇，所以酯的醇解又称为酯交换（ester exchange）反应。此反应是可逆的，需加入过量的醇或将生成的醇除去，才能使反应向生成新酯的方向进行。反应机理与酯的水解机理类似。

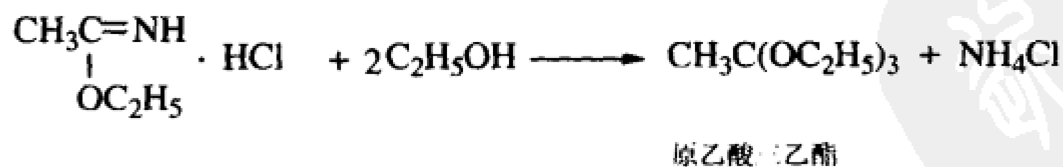
酯交换反应常用来制备难以合成的酯（如酚酯或烯醇酯）或从低沸点醇酯合成高沸点醇酯。例如：





（4）腈的醇解　腈在酸性条件下与醇反应可得到酯或原酸酯。例如：

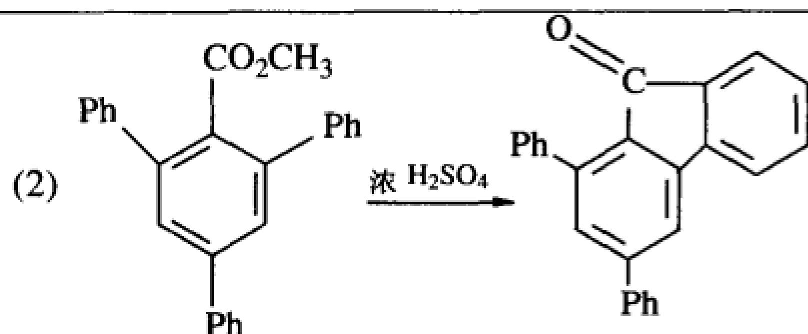




由于氨基（或胺基）不易离去，且氨（或胺）的亲核性比醇强，故酰胺不易发生醇解反应。

练习题 12.7　推测下列反应的机理。



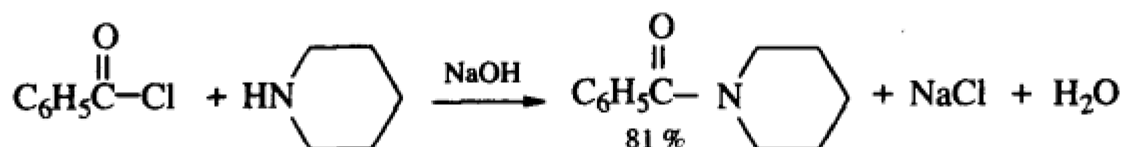


练习题 12.8 如何由乙酸制备丙二酸二乙酯？

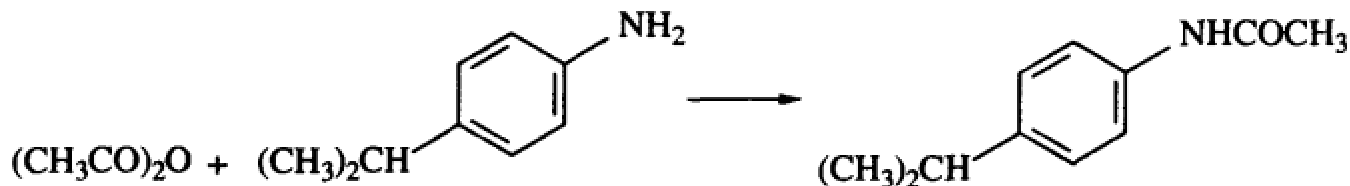
3. 氨解反应 酰卤、酸酐、酯和酰胺与氨（或胺）作用，均可生成酰胺。由于氨（或胺）的亲核性比水、醇强，故羧酸衍生物的氨解反应比水解、醇解更容易进行。



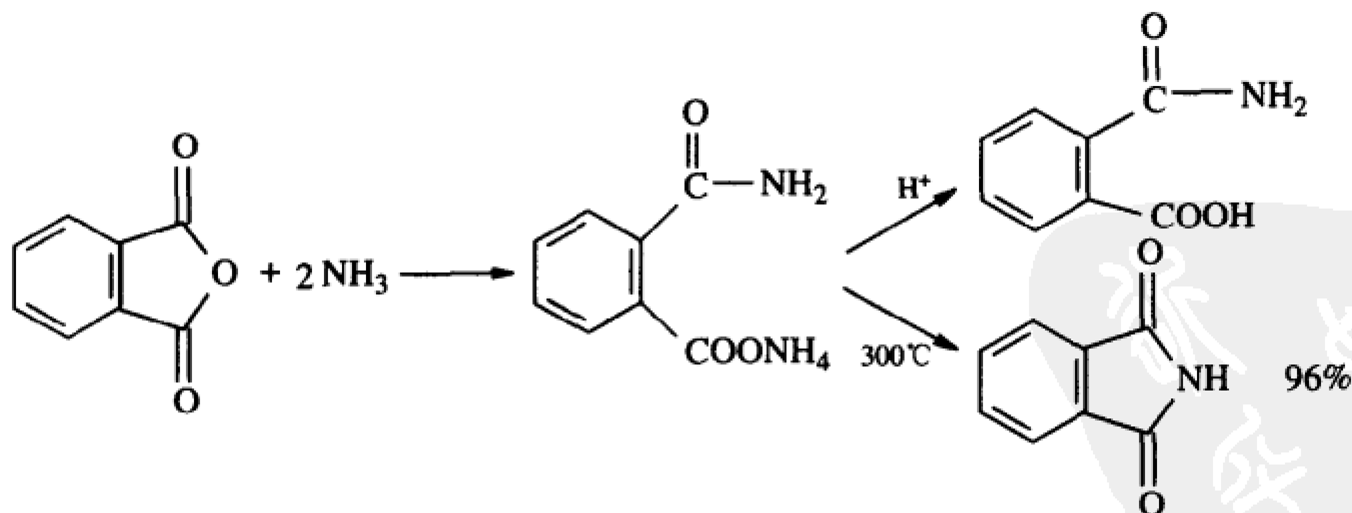
（1）酰卤的氨解 酰卤与氨（或胺）迅速反应形成酰胺。在碱性条件下有利于反应的进行。例如：



（2）酸酐的氨解 酸酐氨解亦生成酰胺，反应比酰卤缓和，例如：

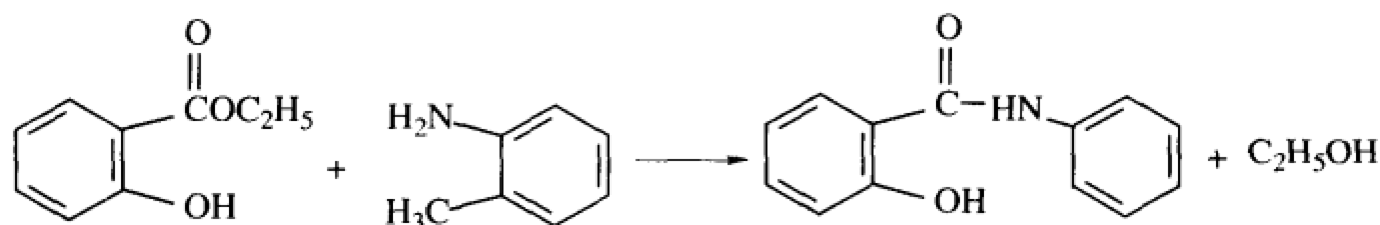


环状酸酐与氨（或胺）反应，则开环生成单酰胺酸的铵盐，酸化后生成单酰胺酸；或在高温下加热，则生成酰亚胺（imide）。



酰卤、酸酐的醇解和氨解又称为醇和胺的酰化（acylation）反应，是制备酯和酰胺的常用方法，酰卤和酸酐称为酰化剂（acylating agent）。醇或胺的酰化反应在有机和药物合成中有重要意义，如：用以制备前体药物；或增加药物的脂溶性，以改善体内吸收；或降低毒性，提高疗效等。在有机合成中也常用于保护羟基或胺基。

（3）酯的氨解　酯与氨（或胺）及氨的衍生物（如肼、羟氨等）发生氨解反应生成酰胺或酰胺衍生物。例如：



酰胺的氨解反应是酰胺的交换反应，反应时，作为反应物胺的碱性应比离去胺的碱性强，且需过量，在有机合成中应用较少。

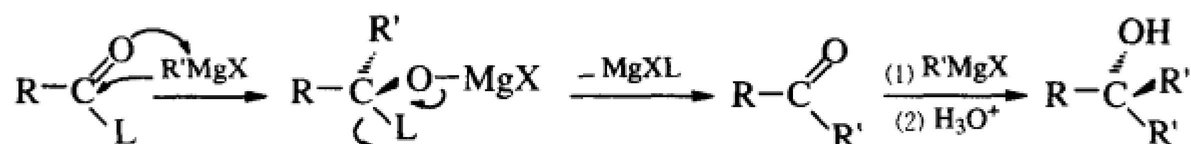
练习题 12.9　完成下例反应式：



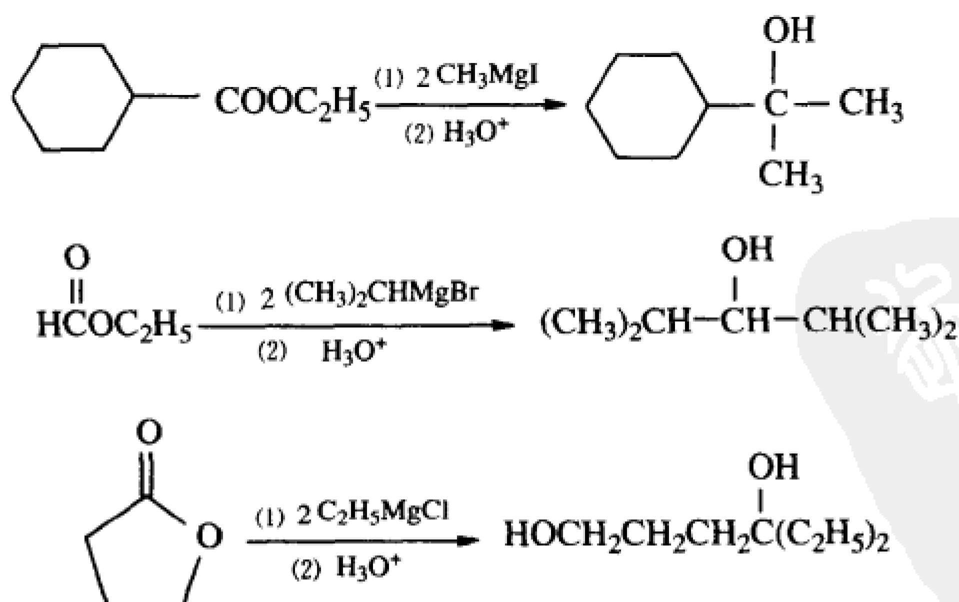


**（二）与有机金属化合物的反应**

1．与格氏试剂反应　羧酸衍生物均能与格氏试剂反应，首先进行加成-消除反应生成酮，酮与格氏试剂进一步反应生成叔醇。



此反应常用于酯与格氏试剂的反应，以制备羟基 α-碳原子上至少连有两个相同烷基的叔醇；若用甲酸酯与格氏试剂反应，则生成对称的仲醇；内酯也能发生类似反应，产物为二元醇。例如：

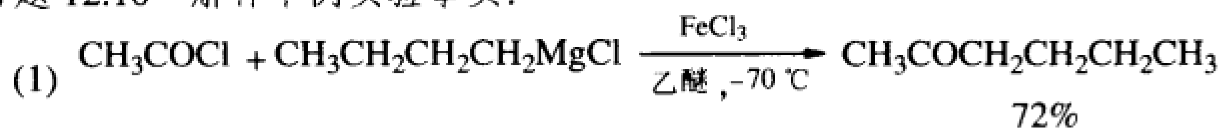


2．与二烃基铜锂反应　酰氯能迅速和二烃基铜锂反应，生成酮。酯、酰胺和腈则不起反应。此反应的一个重要用途是用来合成酮酸酯。例如：



酰氯也可以和有机镉化合物（$R_2Cd$）反应制得酮。

练习题 12.10 解释下例实验事实：



(2) 上述反应中将乙酰氯换成酯则只能得到叔醇；

(3) 乙酰胺与 $CH_3MgCl$ 反应有气体生成。

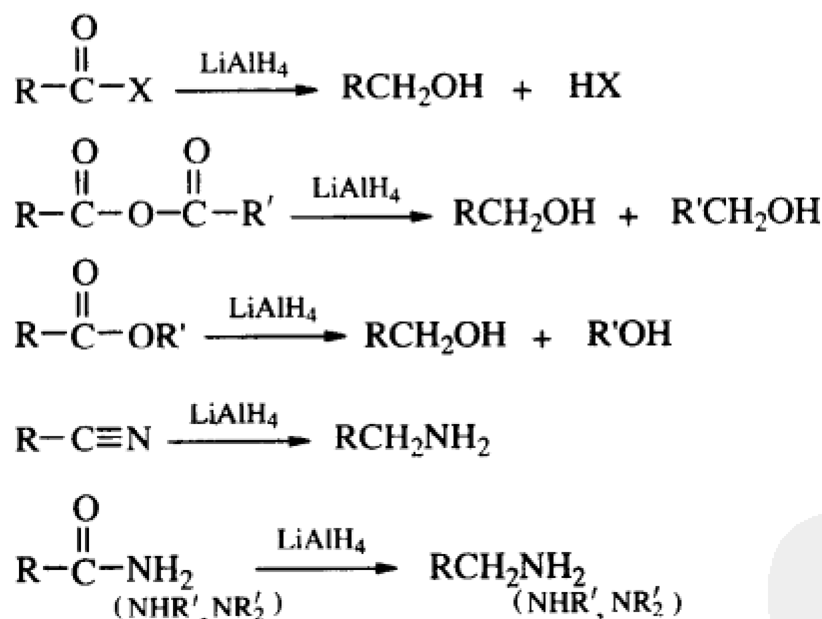
**（三）还原反应**

和羧酸类似，羧酸衍生物分子中的羰基也可被还原。由于与羰基相连的基团不同，通常发生还原反应由易到难的顺序为：

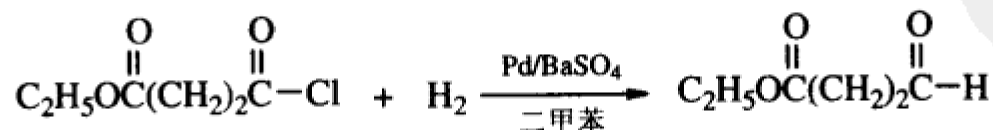


还原可以多种方法进行，不同衍生物以不同的还原方法能得到不同的还原产物。

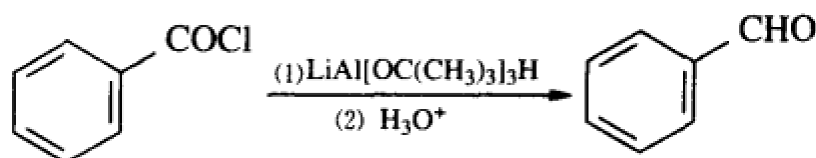
1．氢化锂铝还原　氢化锂铝可还原酰卤、酸酐、酯生成伯醇；酰胺、腈被还原成胺。此法常用于酯和酰胺的还原。



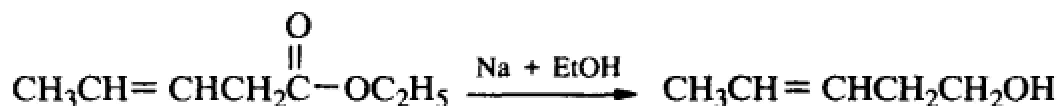
2．罗森孟德反应　酰卤用降低了活性的钯催化剂（$Pd/BaSO_4$），可选择性地氢化还原成醛，称为罗森孟德（Rosenmund）反应，是制备醛的一种方法。在反应中硝基和酯基不受影响。例如：



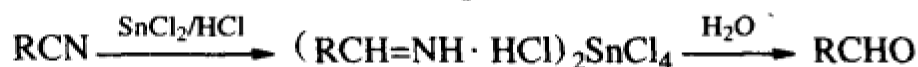
另一种能将酰氯转化为醛的选择性还原剂是三叔丁氧基氢化锂铝。例如：

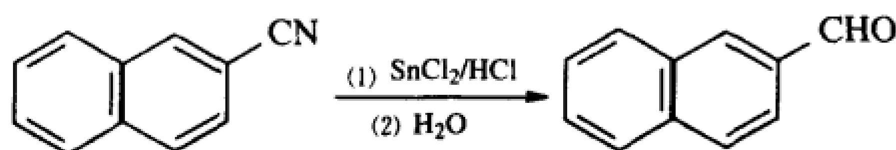


3．其它还原　酯用金属钠和醇为试剂还原生成醇的反应，称为鲍维特-勃朗克（Bouveault-Blanc）还原反应。此反应条件较温和，不会影响分子中的不饱和键。例如：

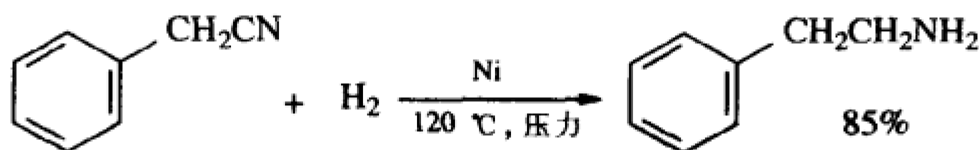


腈在惰性溶剂（如乙醚）中用氯化亚锡和氯化氢处理，可部分还原得到醛亚胺盐与 $SnCl_4$ 的络合物，后经水解得到醛，此反应称为斯蒂芬（Stephen）反应。此反应常用于将芳香腈转化为芳醛。



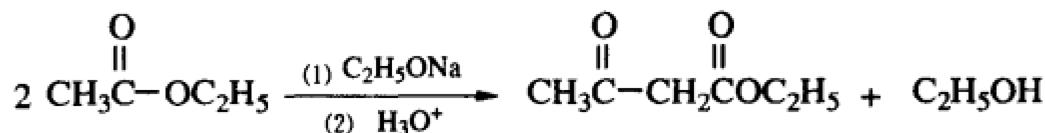


腈催化氢化可还原生成伯胺：



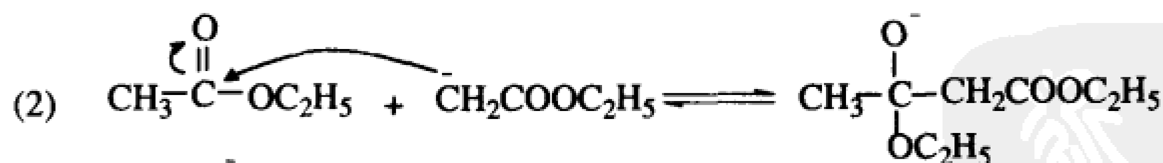
**（四）酯缩合反应**

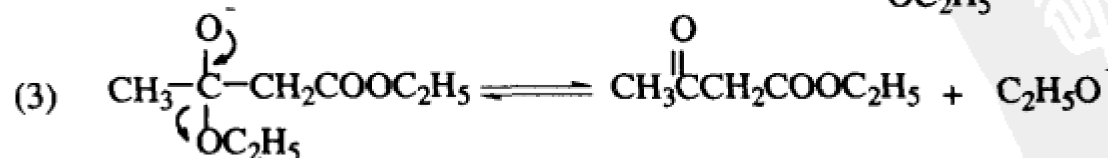
酯中的 $\alpha$-氢显弱酸性，在醇钠作用下可与另一分子酯发生类似于羟醛缩合的反应，生成 $\beta$-酮酸酯，称为酯缩合反应或克莱森缩合反应（Claisen condensation）。例如：在乙醇钠作用下，两分子乙酸乙酯脱去一分子乙醇，生成 $\beta$-丁酮酸乙酯（乙酰乙酸乙酯）。

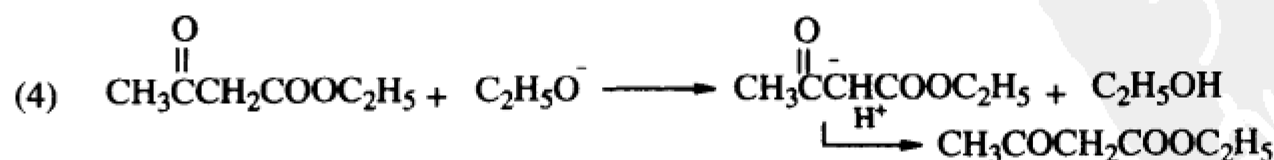


反应结果是一分子酯的 $\alpha$-氢被另一分子酯的酰基取代。反应机理如下：





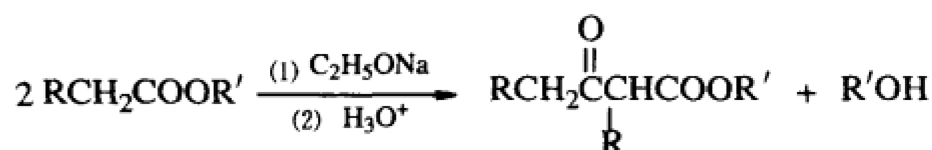




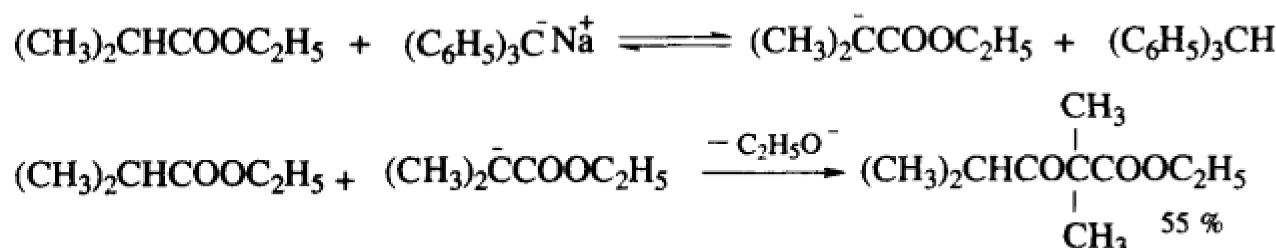
反应分四步进行，（1）~（3）步是完全可逆的。首先乙酸乙酯在醇钠作用下生成碳负离子，

但乙酸乙酯 α-氢的酸性（p$K_a$24.5）弱于乙醇（p$K_a$16），反应向生成碳负离子的趋势很小；然后少量碳负离子对另一酯的羰基进行亲核加成；加成中间体再经消除生成 β-丁酮酸乙酯；β-丁酮酸乙酯（p$K_a$11）是一比较强的酸，与醇钠作用生成稳定的 β-丁酮酸乙酯盐，此步反应不可逆，从而使缩合反应不断进行直到完成。最后酸化得游离的 β-丁酮酸乙酯。

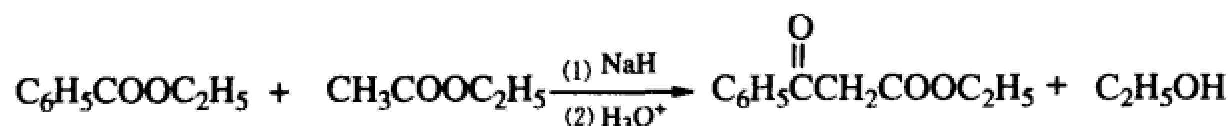
具有两个 α-氢原子的酯用乙醇钠处理，一般都可顺利地发生酯缩合反应，通式为：



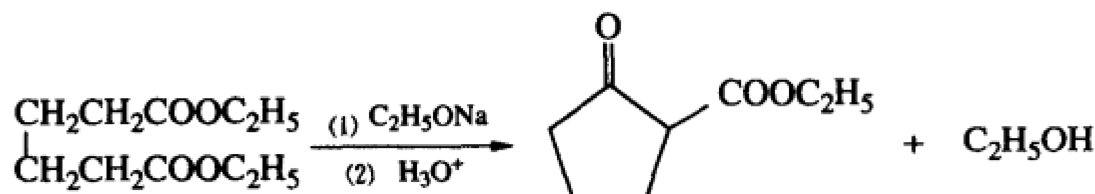
只有一个 α-氢原子的酯在乙醇钠作用下，缩合反应难于进行，因为生成的 β-酮酸酯没有 α-氢原子，不能成盐，即缺乏使平衡向右移动的推动力。若采用一个很强的碱，如三苯甲基钠，使（1）步平衡向右移动，酯缩合反应也能完成。例如：



采用不同的酯进行酯缩合时，可能有四种产物，在合成上无意义。但不具有 α-氢的酯（如苯甲酸酯、甲酸酯、草酸酯和碳酸酯等）可以提供羰基，与具有 α-氢的酯进行酯缩合反应时，可得到较纯的产物。这种缩合称为交叉酯缩合（crossed ester condensation）。例如：

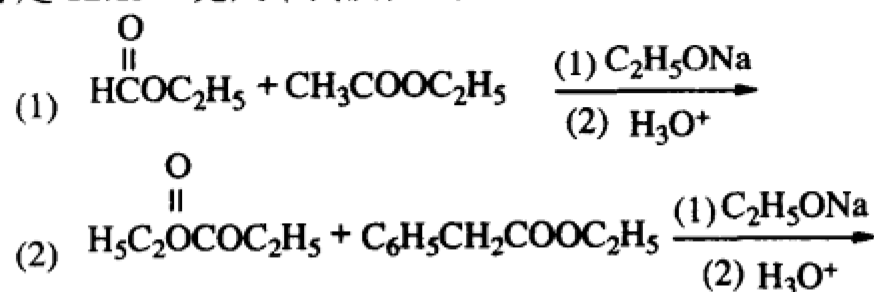


二元羧酸酯在碱作用下，可发生分子内或分子间的酯缩合反应。己二酸酯或庚二酸酯均可发生分子内酯缩合反应，生成五元或六元环的 β-酮酸酯。这种分子内的酯缩合反应称为狄克曼（Dieckmann）缩合。例如：



练习题 12.11　在乙醚中用不含乙醇的乙醇钠作催化剂进行克莱森缩合，产率比在乙醇溶液中高，如何解释？

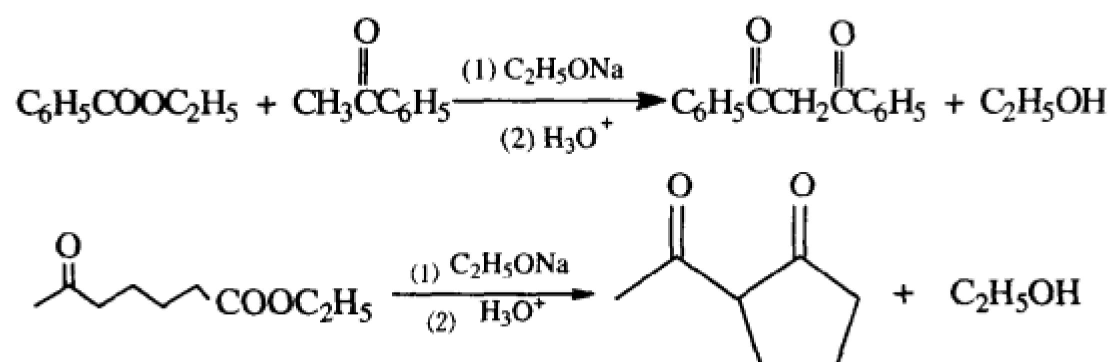
练习题 12.12　完成下列反应式：






克莱森酯缩合与羟醛缩合很类似，都是碳负离子对缺电子羰基碳的亲核进攻，但前者导致取代，为羧酸衍生物典型的亲核取代反应；而后者则为加成，这是由于若醛、酮发生亲核取代反应，离去基团应为强碱性的氢负离子或烷基负离子，难以离去，所以，醛、酮总是发生亲核取代反应。

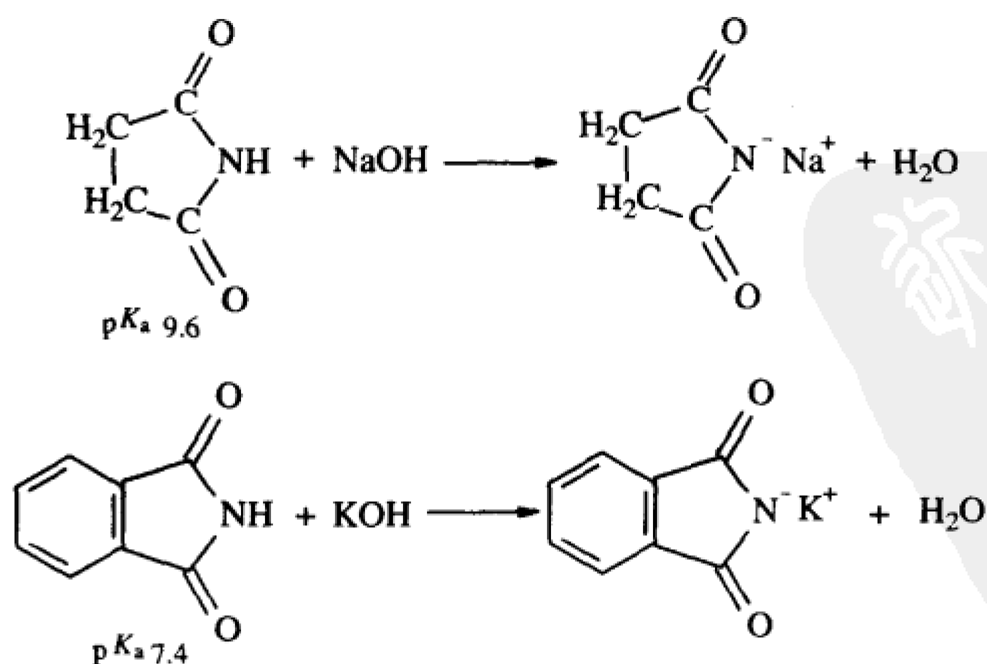
当酮与酯之间缩合或酮酸酯分子内进行缩合时，主要产物为$\beta$-二酮。这是由于酮的$\alpha$-氢酸性强于酯的$\alpha$-氢，所以在碱催化下，酮提供$\alpha$-氢形成碳负离子，与酯发生亲核加成-消除反应，生成$\beta$-二酮。同时，生成的$\beta$-二酮也是四种可能产物中酸性最大的(p$K_a$9)，所以，在四种可能的缩合方式中，按生成$\beta$-二酮的方式进行是平衡最有利的。例如：




酯缩合反应是形成 C-C 键的重要反应，它可以合成$\beta$-酮酸酯、1,3-二酮、1,3-二酯等，因此，酯缩合反应在有机和药物合成方面具有很重要的价值。

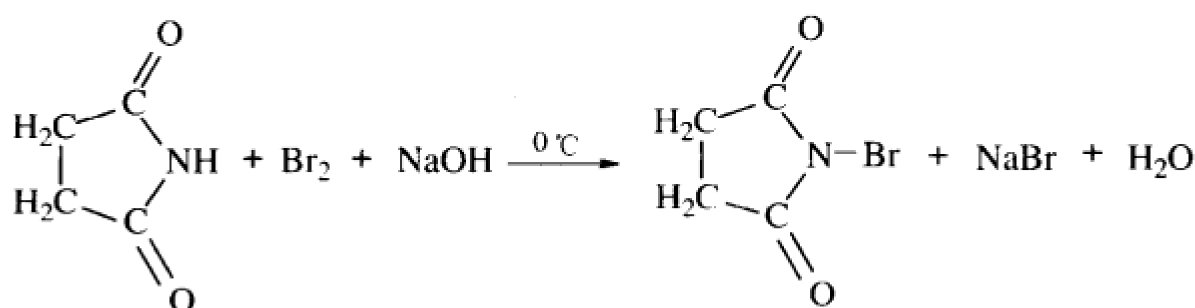
**（五）酰胺的特性**

**1．酰胺的酸碱性**　酰胺分子中氨基受酰基的影响，使氨基氮原子上的电子云密度降低，其碱性明显减弱。酰胺的水溶液不显碱性，而显中性。在酰亚胺分子中，氮原子上连接两个酰基，氮上的电子云密度大大降低而不显碱性；同时氮氢键的极性增强，而表现出明显的酸性，能与氢氧化钠（或氢氧化钾）水溶液成盐。例如：



成盐后的氮负离子，其氮原子上的负电荷可被两个与之共轭的羰基分散而稳定。

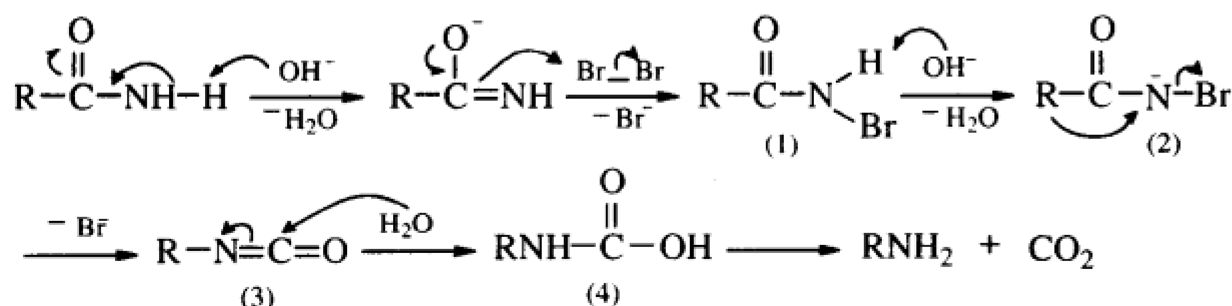
酰亚胺在碱性溶液中可以和溴发生反应生成*N*-溴代产物，如在冰冷却条件下，将溴加到琥珀酰亚胺的碱性溶液中可制取*N*-溴代琥珀酰亚胺（*N*-bromosuccinimide）：



2．霍夫曼降解反应　氮上未取代的酰胺在碱性溶液中与卤素（$Cl_2$ 或 $Br_2$）作用，失去羰基而生成少一个碳原子的伯胺的反应，称为霍夫曼降解反应（Hofmann degradation reaction），也称为霍夫曼重排（Hofmann rearrangement）。

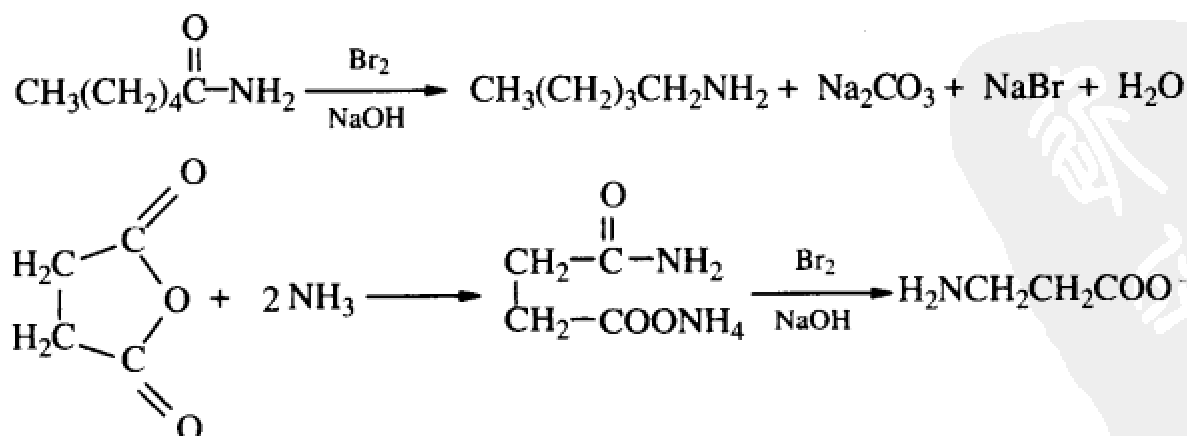


现认为反应按下述机理进行：

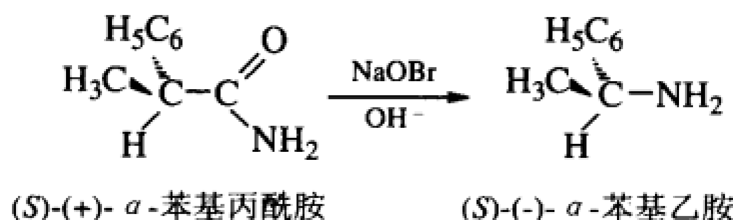


在溴的碱溶液中，酰胺氮上的氢被溴代，生成*N*-溴代酰胺（1）；（1）中的溴和酰基增强了氮上氢原子的酸性，在碱作用下，生成不稳定的氮负离子（2）；（2）重排生成异氰酸酯（3）。重排过程与 $S_N2$ 机理类似，烃基带着一对电子作为亲核试剂进攻氮。同时，溴则带着一对电子离去。异氰酸酯水解，生成不稳定的*N*-取代氨基甲酸（4），（4）脱羧生成相应的伯胺。

霍夫曼降解反应操作简单易行，产率较高。该反应常用于由羧酸制备少一个碳原子的伯胺，也可用来制备氨基酸。例如：

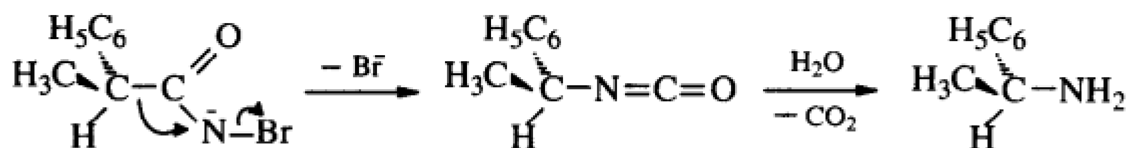


在霍夫曼重排反应中，如果酰胺分子中 α-碳原子是手性中心，反应后手性中心的构型保持不变。例如：



(*S*)-(+)-α-苯基丙酰胺　　(*S*)-(-)-α-苯基乙胺

重排反应进行时，迁移基团从碳原子迁移到氮原子上，C-N 键的生成和 C-C 键的断裂是同时进行的，所以重排后，迁移基团的构型保持不变。

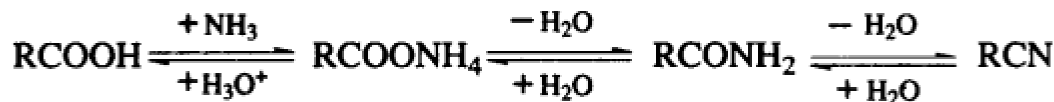


**霍夫曼（Hofmann,August Wilhelm von,1818-1892）**　德国有机化学家，1818 年 4 月 8 日生于吉森。起初在吉森大学学习法律和哲学，后转攻化学，是李比希的学生，1841 年获得博士学位。后经李比希推荐，到英国皇家化学学院任教授，克鲁克斯和柏琴等都是他的学生。1864 年回国后，先后担任波恩大学、柏林大学的教授。1851 年他被选为英国皇家学会的会员。1868 年他创立了德国化学学会，先后 14 次当选会长。他毕生从事有机含氮化合物的研究。1850 年，霍夫曼提出了各级胺的制法。1858 年，霍夫曼用四氯化碳处理苯胺，得到碱性品红。1860 年，霍夫曼用苯胺与碱性品红共热，得到苯胺蓝。以他的名字命名的重要反应有：霍夫曼重排、霍夫曼彻底甲基化、霍夫曼消除、霍夫曼-勒夫勒-弗赖伊塔格反应等。霍夫曼为英国和德国的染料工业做出了巨大的贡献。

3．脱水反应　酰胺与强的脱水剂（如 $P_2O_5$、$POCl_3$、$SOCl_2$ 等）共热可脱水生成腈，这是制备腈的方法之一。例如：



酰胺与羧酸、铵盐和腈的关系如下：



练习题 12.13　在研究霍夫曼降解反应时，曾观察到：当顺-2,2-二甲基-3-氨甲酰基环戊烷羧酸(1)用次溴酸钠处理时，得到了化合物(2)，(2)经过加热可转变成内酰胺(3)。写出各步反应式，这些结果对霍夫曼降解反应的机理说明了什么？

## 四、制　备

**（一）由羧酸制备**（参见第十一章四）。

此法可用于各类羧酸衍生物的制备。

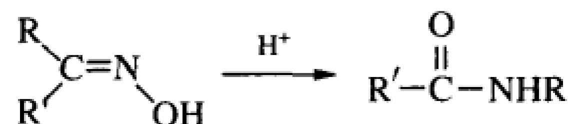
**（二）由羧酸的衍生物间相互转化制备**

羧酸衍生物通过亲核取代反应，它们可以相互转化，是制备多种衍生物的常用方法。酰化

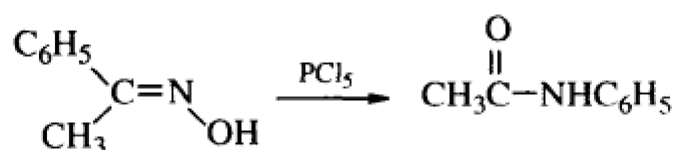
反应、酯的醇解和氨解反应常用于酯和酰胺的制备。酰胺脱水成腈的反应多用于由油脂得到羧酸来制备高级脂肪腈。（参见本章三）。

### （三）贝克曼重排

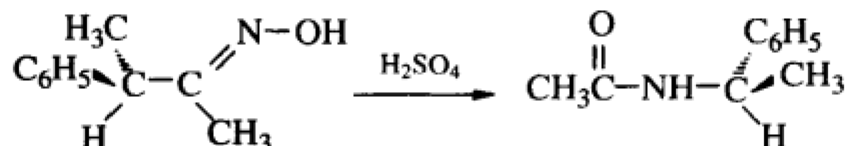
酮肟在酸性试剂作用下重排为 *N*-取代酰胺，称为贝克曼重排(Beckmann rearrangement)。



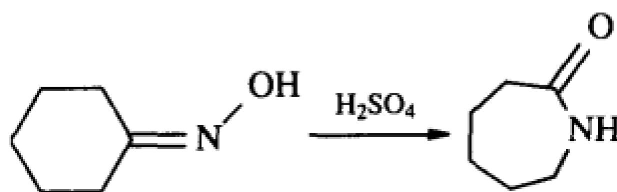
常用酸性试剂有：硫酸、盐酸、多聚磷酸、五氯化磷、三氯化磷、苯磺酰氯等。对于对称的酮肟，重排后得一种酰胺，对于不对称的酮肟，一般是与肟羟基处于反式的烃基发生重排。例如：



当迁移基团为不对称碳原子时，重排后不对称碳原子的构型保持不变。例如(*R*)-(+)-$\alpha$-苯乙基甲基酮肟用硫酸处理时，得到 99.6%光学纯度的(*R*)-*N*-($\alpha$-苯乙基)乙酰胺。



贝克曼重排在合成上有重要用途，如环己酮肟重排为己内酰胺，己内酰胺是制备尼龙（绵纶）的基本原料。



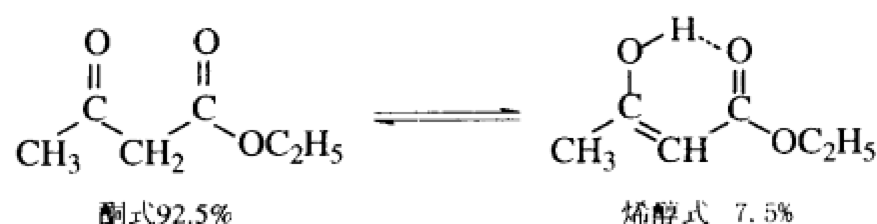
## 五、乙酰乙酸乙酯

乙酰乙酸乙酯（ethyl acetoacetate）可由乙酸乙酯经酯缩合反应制得，它具有一些特殊性质，是有机合成的重要中间体。

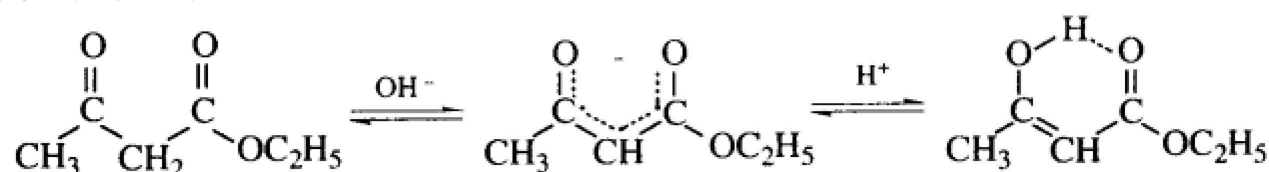
### （一）酮式-烯醇式互变异构

乙酰乙酸乙酯最早是由 Geuther(1863 年)发现的，并提出其结构为 $\beta$-羟基巴豆酸乙酯。1865 年 Frankland 和 Duppa 也得到乙酰乙酸乙酯，给出的结构是 $\beta$-丁酮酸乙酯，这在当时的化学界为乙酰乙酸乙酯的“正确”结构展开了争论，并形成了两种学派，每一学派都为此提出了大量的实验事实。一方面发现乙酰乙酸乙酯能使溴的四氯化碳溶液褪色，使三氯化铁显色，与金属钠反应放出氢气，表明具有烯醇的结构，支持了 Geuther 结构；另一方面发现乙酰乙酸乙酯能与氢氰酸、亚硫酸氢钠加成，与羟胺、苯肼试剂生成肟或腙，显示具有甲基酮的结构，证明 Frankland-Duppa 结构也是正确的。此争论持续了近半个世纪，直到 1911 年由 Knorr 得以解决，Knorr 将乙酰乙酸乙酯的醚溶液冷却到–78℃得一晶体，这种晶体熔点–39℃，不与三氯化铁显色，

确定为酮酸酯；烯醇酯是由乙酰乙酸乙酯钠盐在醚中于-78℃经通入干燥氯化氢而成油状物分离。并指出乙酰乙酸乙酯是以酮式与烯醇式两种形式存在，它们之间可以相互转变，即存在酮式-烯醇式互变异构(keto-enol tautomerism)，并保持下列动态平衡：




乙酰乙酸乙酯之所以能形成稳定的烯醇式结构，一方面是由于两个羰基使亚甲基上的氢活性增强；另一方面是烯醇式中形成 π- π共轭体系，且通过分子内氢键形成一个较稳定的六元闭合环使体系内能降低。酸或碱催化可加速酮式-烯醇式的互变异构，转变是通过共轭酸或共轭碱中间体进行的，如在碱催化下，乙酰乙酸乙酯通过烯醇负离子（共轭碱）迅速形成下列动态平衡：

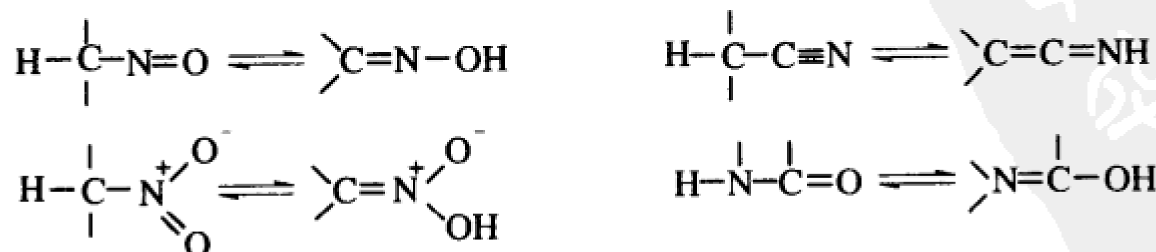


酮式-烯醇式互变异构现象在有机化学中普遍存在，凡 C=O 键 α-碳原子上具有氢的化合物都可能发生。烯醇式在平衡混合物中的含量，因化合物的结构不同而差别很大（见表 12-5）

**表 12-5 某些化合物中烯醇式的含量**

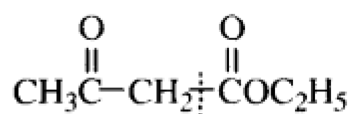
| 酮 式 | 烯 醇 式 | 烯醇式含量（%） |
|---|---|---|
| $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ | $CH_2{=}\overset{OH}{\overset{\mid}{C}}{-}CH_3$ | 0.00015 |
| $C_2H_5O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5$ | $H_5C_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH{=}\overset{OH}{\overset{\mid}{C}}OC_2H_5$ | 0.1 |
| $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5$ | $CH_3\overset{OH}{\overset{\mid}{C}}{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC_2H_5$ | 7.5 |
| $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ | $CH_3\overset{OH}{\overset{\mid}{C}}{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ | 76.0 |
| $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ | $C_6H_5\overset{OH}{\overset{\mid}{C}}{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ | 90.0 |

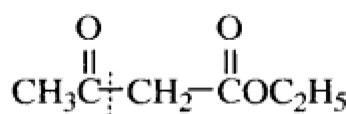
互变异构现象不仅仅限于含氧化合物，在含氮化合物中也是常见的。例如：



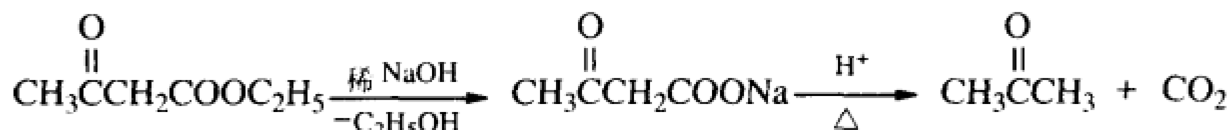
**（二）酮式分解和酸式分解**

乙酰乙酸乙酯有两种分解方式：

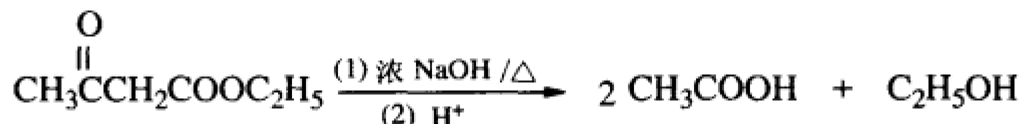



乙酰乙酸乙酯在稀碱液中水解生成乙酰乙酸盐，酸化后加热则脱羧生成酮，称为酮式分解。

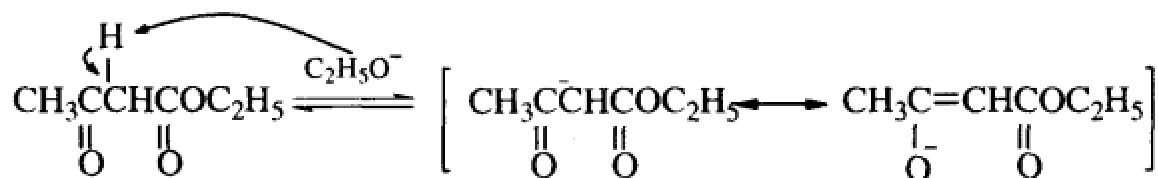


乙酰乙酸乙酯如与浓的强碱液共热，不但酯基发生水解，而且酮羰基碳原子受亲核试剂 $OH^-$ 进攻，发生亲核加成，然后引起碳碳键断裂，最后生成两分子乙酸，称为酸式分解。

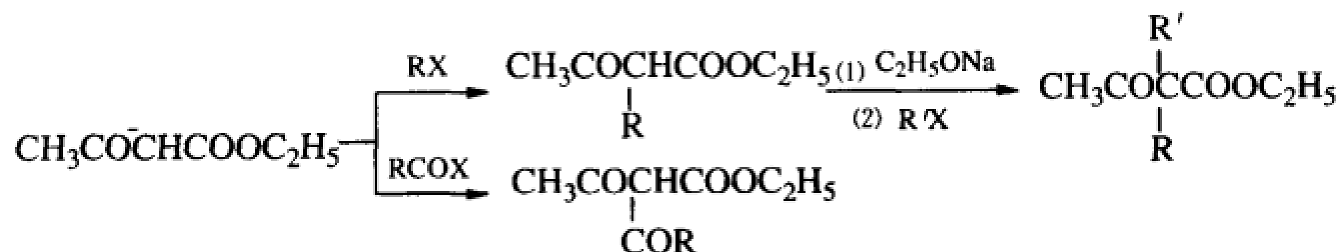


（三）*α*-亚甲基上的烷基化、酰基化及其应用

乙酰乙酸乙酯分子中亚甲基上的氢，呈明显酸性，这是由于它在强碱（如 RONa、NaH 等）作用下其形成的碳负离子中的负电荷可离域到两个羰基氧原子上，使其趋向稳定。因此，乙酰乙酸乙酯的亚甲基称为活泼亚甲基。含有类似结构的化合物称为活泼亚甲基化合物。

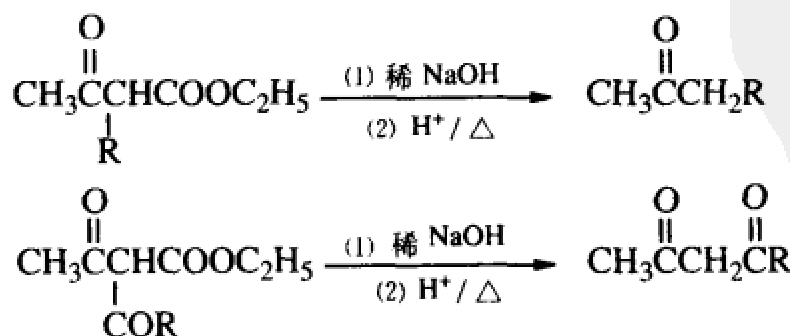


乙酰乙酸乙酯负离子可与卤代烷、活泼的卤代不饱和烃或酰卤发生亲核取代反应，生成烷基或酰基取代的乙酰乙酸乙酯。



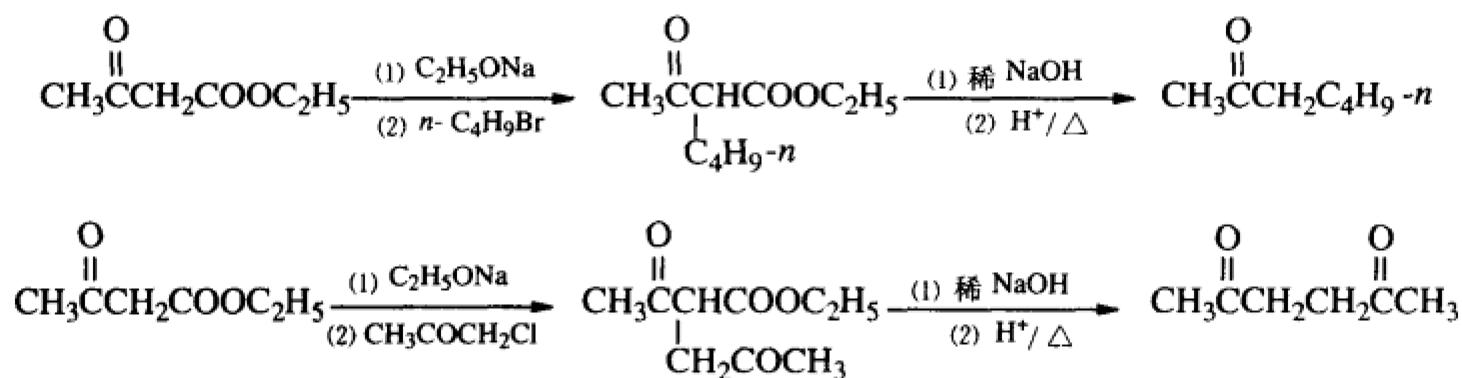
烷基化反应时宜采用伯卤代烷，因叔卤代烷在强碱条件下易发生消除反应，仲卤代烷也因伴随有消除反应而产率低，卤代芳烃则难于反应。酰基化反应时，因酰卤可与乙醇发生反应，宜采用氢化钠代替醇钠。

烷基或酰基取代的乙酰乙酸乙酯经酮式分解可得到取代丙酮或二元酮。



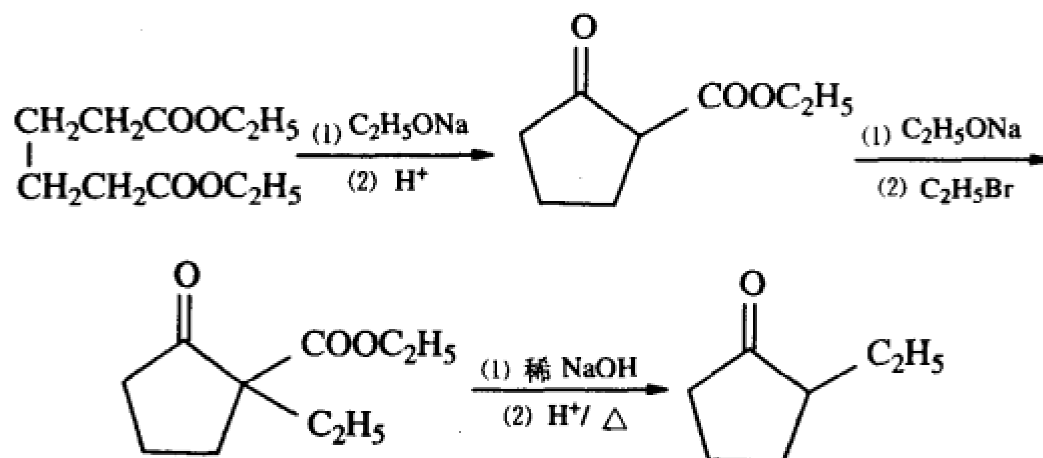
在酮式分解产物中，由乙酰乙酸乙酯提供的是 $CH_3COCH$<部分，其余部分由相应的卤代烷或酰卤提供。由于参与反应的伯卤代烷的结构可以是各种各样的（如 $RCOCH_2X$、二卤代

烷等），所以，利用取代乙酰乙酸乙酯的酮式分解可以制备不同结构的甲基酮及各类二元酮。例如：

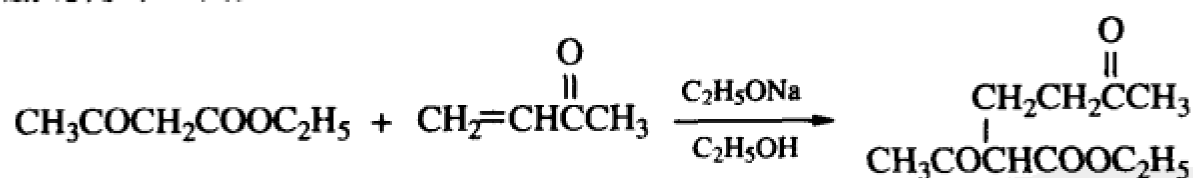


烷基或酰基取代的乙酰乙酸乙酯在浓碱中加热发生酸式分解，生成取代乙酸。由于酸式分解和酮式分解是竞争反应，在酸式分解条件下也产生部分酮式分解产物，故取代乙酸的制备常用丙二酸酯合成法。

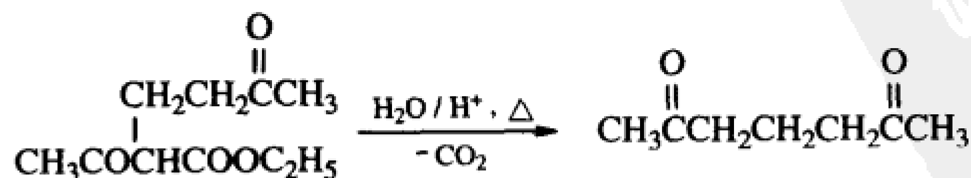
由酯缩合反应生成的其它 $\beta$-酮酸酯经烷基化、水解和脱羧后，可生成各种结构的酮及环酮等，在合成上也有广泛的用途。例如：



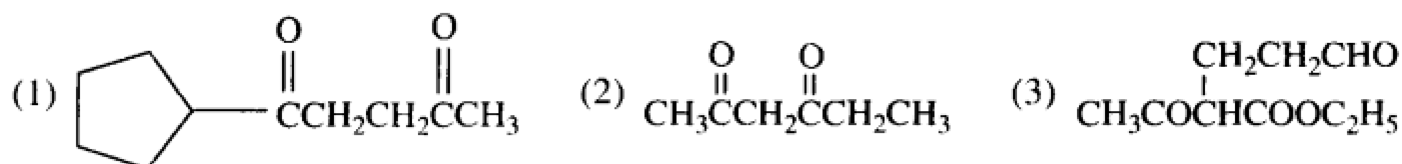
乙酰乙酸乙酯或其它含活泼亚甲基的化合物在碱作用下形成的碳负离子可以和 $\alpha,\beta$-不饱和羰基化合物进行麦克尔加成。反应中常用的碱性催化剂为醇钠、氨基钠、季铵碱、氢氧化钾、三乙胺、六氢吡啶等。例如：



反应的结果是乙酰乙酸乙酯的亚甲基碳加到了共扼体系的 $\beta$-碳上，其反应机理参见第九章五。通过这些反应可合成 1,5-二羰基化合物。

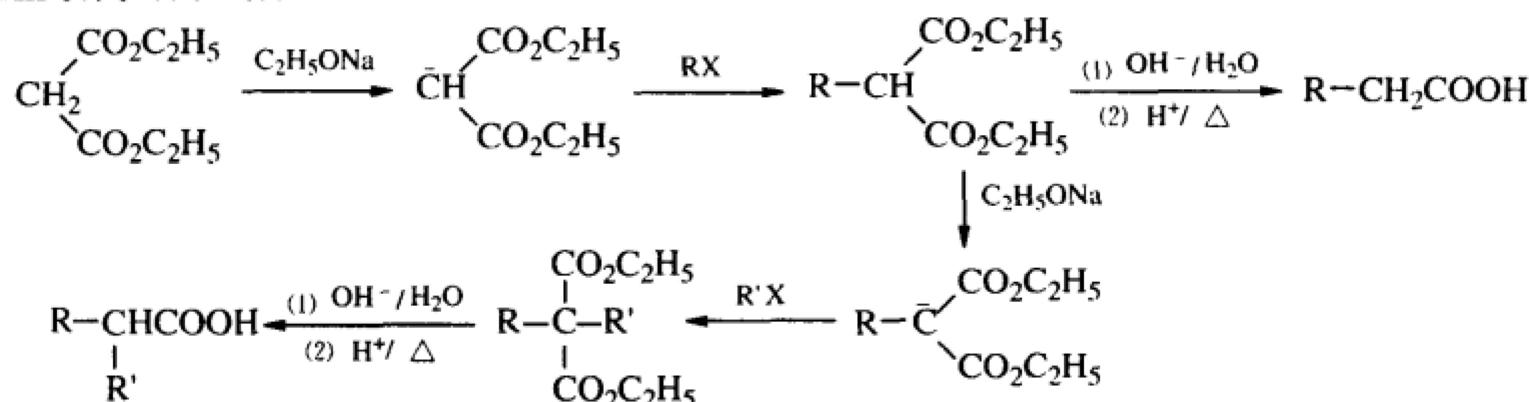


练习题 12.14　由乙酰乙酸乙酯合成下列化合物，并写出(3)在 $H_2O/H^+$,△反应条件下的产物。

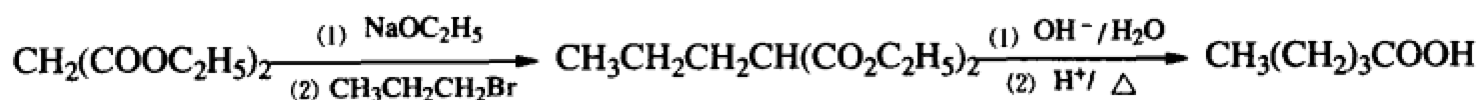


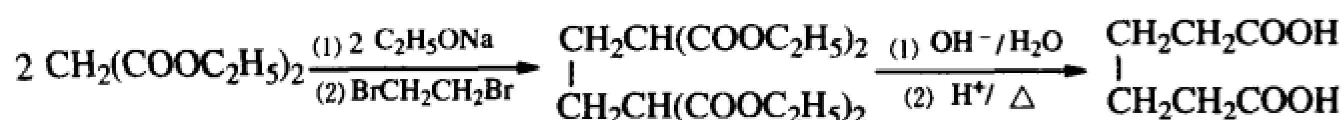
## 六、丙二酸二乙酯在合成上的应用

丙二酸二乙酯可由氰基乙酸在 $H_2SO_4$ 存在下，与乙醇反应制得。丙二酸二乙酯分子中亚甲基上的氢也呈酸性（p$K_a$13），在碱作用下形成碳负离子，可与卤代烷发生亲核取代反应，生成烷基取代的丙二酸二乙酯，经水解、脱羧后生成羧酸，称为丙二酸酯合成法。



由丙二酸酯合成法所得产物中丙二酸酯提供>CHCOOH 部分,其余部分由卤代烷提供。卤代烷可以是一元或二元卤代烷，也可以是卤代酸酯、活泼的卤代不饱和烃等双官能团化合物，随着卤代烷、丙二酸酯、醇钠的投料比的不同，丙二酸酯合成法可以制备各种类型的羧酸。例如：

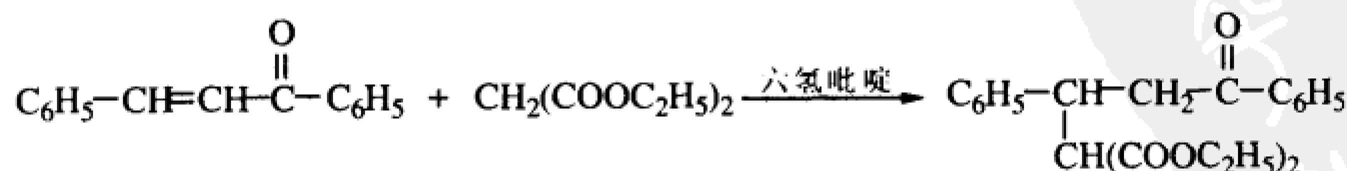






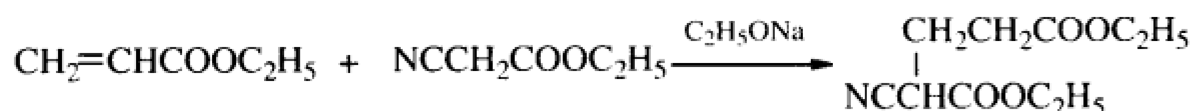
丙二酸酯合成法用于脂环烷羧酸的制备时，适用于三元、四元、五元和六元脂环烷羧酸的合成。

丙二酸酯在碱作用下也可与 α,β-不饱和羰基化合物发生麦克尔加成反应。例如：



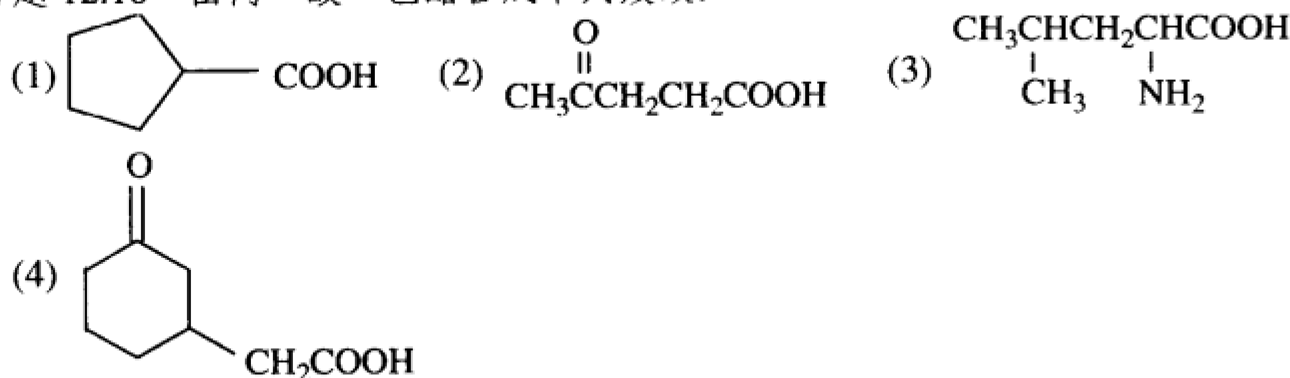
其它活泼亚甲基化合物如氰乙酸乙酯($CNCH_2COOC_2H_5$)、β-二酮($RCOCH_2COR$)及硝基化合物($RCH_2NO_2$)等也可发生类似反应；而且，除 α,β-不饱和羰基化合物外，α,β-不饱和酸酯、

α,β-不饱和腈等具有 α,β-不饱和共扼体系的化合物均可作为受体与活泼亚甲基化合物发生反应，这统称为麦克尔加成。因此，麦克尔加成反应是形成新的碳碳键的重要合成方法之一。例如：



练习题 12.15　在丙二酸酯合成法中，用伯、仲卤代物作烷基化剂时，其产率如何？能否用卤代芳烃？

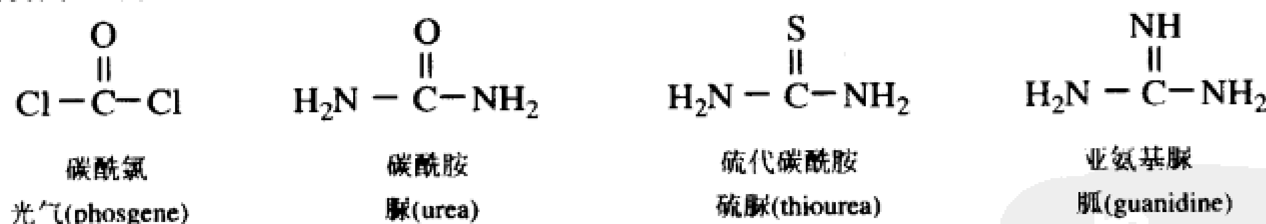
练习题 12.16　由丙二酸二乙酯合成下列羧酸：



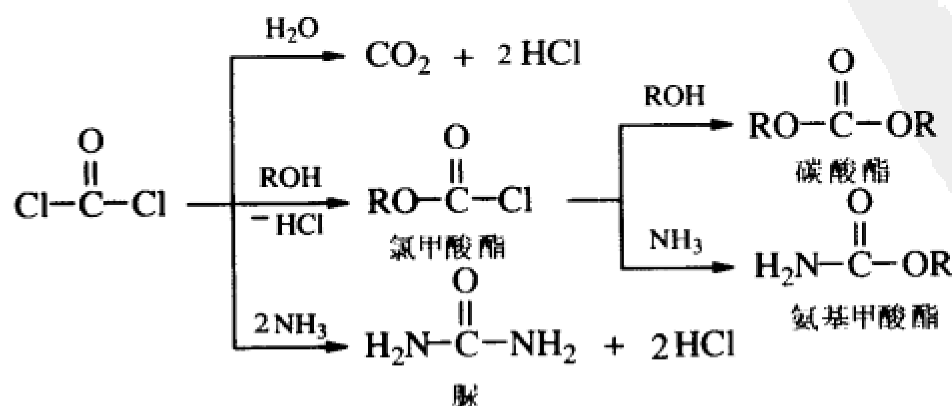
## 七、碳酸及原酸衍生物

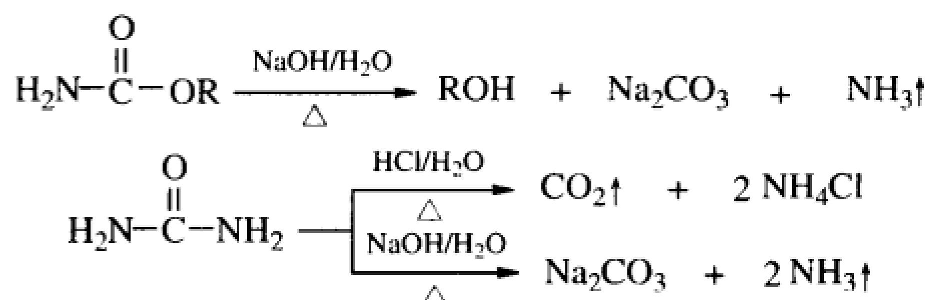
### （一）碳酸衍生物

碳酸是不稳定的化合物。碳酸分子中有两个羟基，当只有一个羟基被其它基团取代的碳酸衍生物也不稳定，例如氯甲酸、氨基甲酸、碳酸单酯等，在一般条件下不能游离存在。碳酸分子中两个羟基都被其它基团取代的衍生物是稳定的，它们是有机合成及药物合成的重要原料，常见的碳酸衍生物有以下几种：



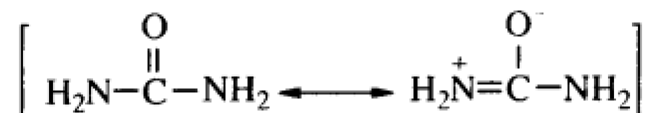
碳酸衍生物与羧酸衍生物类似，可发生水解、醇解和氨解反应。例如：



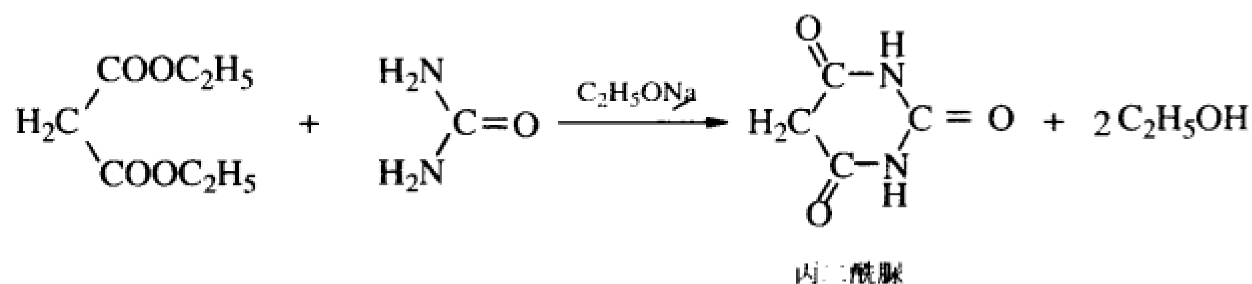


脲和胍除易水解外，还具有其它特性。

1. 脲 脲（尿素）是多数动物和人类蛋白质代谢的最终产物，是最早（1773 年）由人体的排泄物中取得的一个纯有机化合物，脲的结构可用共振式表示如下：

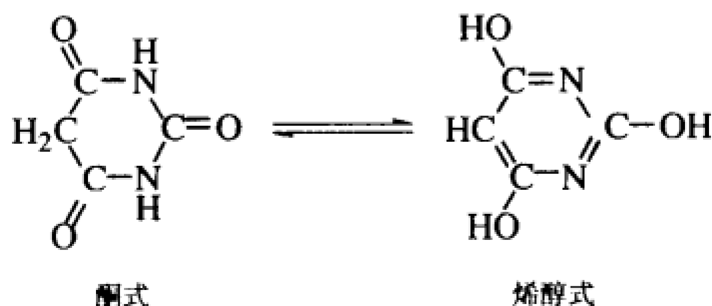


脲具有碱性，但为一元碱，可与酰氯、酸酐或酯作用生成相应的酰脲。例如：在乙醇钠的作用下，脲与丙二酸酯缩合，生成丙二酰脲。



丙二酰脲

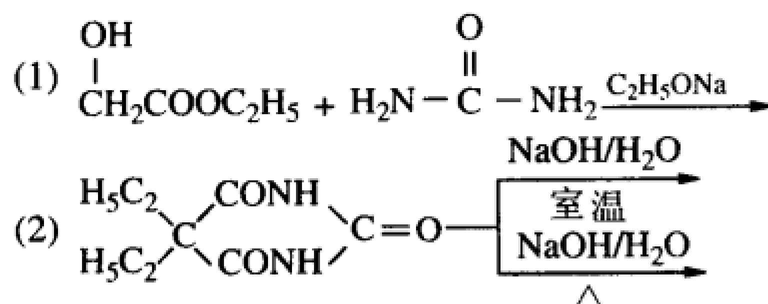
丙二酰脲在水溶液中存在酮式-烯醇式互变异构，并保持动态平衡：



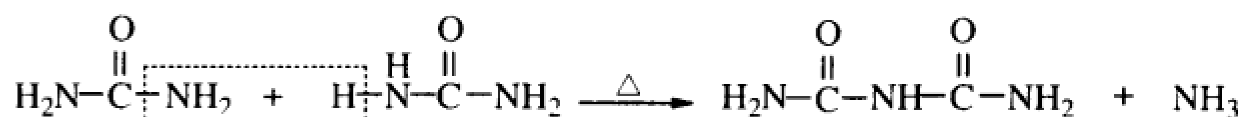
酮式　　烯醇式

烯醇式（$pK_a$3.98）显示出比醋酸（$pK_a$4.76）还强的酸性，故又称为巴比妥酸（barbituic acid）。

练习题 12.17 完成下列反应：

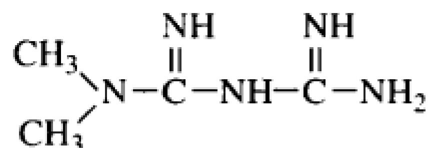


脲加热到稍高于它的熔点（133℃）时，则发生双分子缩合而生成缩二脲并放出氨：



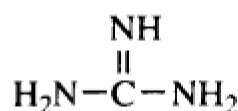
缩二脲能溶于碱，在它的碱性溶液中加入微量硫酸铜即显紫红色，这个反应称为缩二脲反应（bliuret reaction）。缩二脲反应可用于多肽和蛋白质的鉴别。

2. 胍　胍是一个重要的化合物，自然界中有些化合物如精氨酸中就含有胍的结构；有些胍的衍生物在临床上是重要的治疗糖尿病的药物。例如：

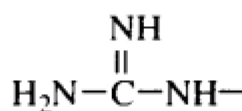


甲福明(Metformin)

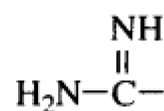
胍分子中的氨基上除去一个氢原子后剩下的基团叫胍基（quanidino）；除去一个氨基后剩下的基团叫脒基（quanyl）。



胍

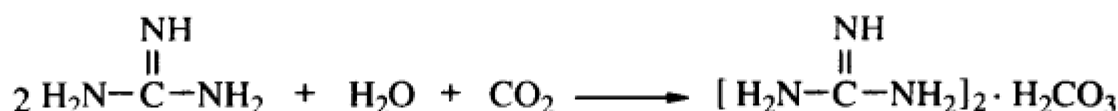


胍基

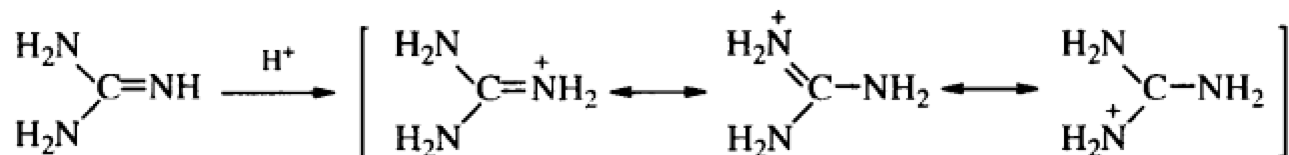


脒基

胍是一有机一元强碱，碱性($pK_a$13.8)与氢氧化钾相当，在空气中能吸收水分与二氧化碳生成稳定的碳酸盐。

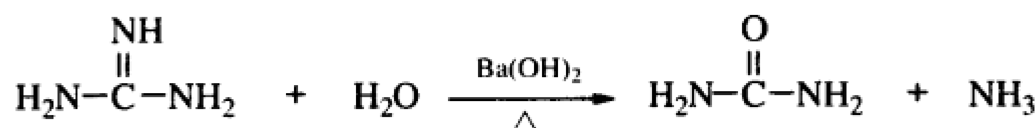


胍之所以具有强碱性主要是由于接受一个质子后能形成稳定的胍正离子。



三个能量完全相等的共振极限式的共振稳定化作用大，使胍正离子十分稳定。

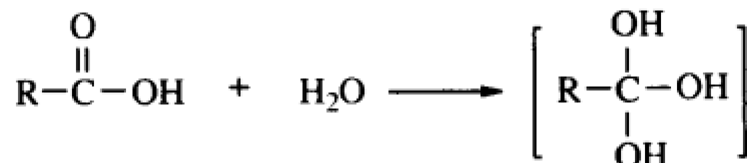
胍易水解，例如在氢氧化钡水溶液中加热，即水解成脲和氨。



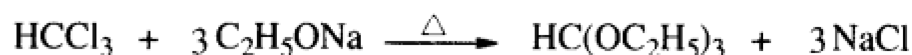
所以游离的胍，特别在碱性条件下，是不稳定的，通常以盐的形式保存。很多含有胍结构的药物，往往制成盐类使用，如降糖药甲福明多用其盐酸盐。

**（二）原酸衍生物**

原酸是羧酸分子中羧基的羰基与水加成所得的化合物：



原酸是不稳定的化合物，但其衍生物原酸酯却是稳定的，它可以由腈与醇在氯化氢存在下反应制得（见腈的醇解反应）。氯仿与醇钠反应可制得原甲酸酯：



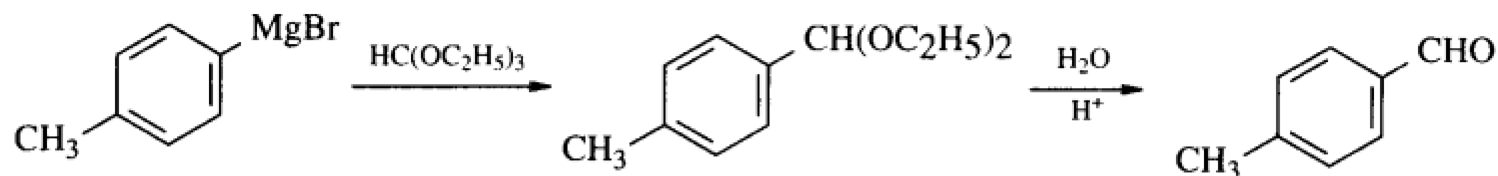
$$HCCl_3 + 3C_2H_5ONa \xrightarrow{\triangle} HC(OC_2H_5)_3 + 3NaCl$$

原甲酸三乙酯

原酸酯是一类反应活性很高的化合物，是制备缩醛或缩酮的常用试剂 。如原甲酸三乙酯直接与醛、酮反应，生成相应缩醛或缩酮。



格氏试剂和原甲酸三乙酯作用生成缩醛，缩醛在酸性条件下水解则生成醛。例如:



此反应也是制备醛的一种方法。

（孟昭力）



# 第十三章
# 13 有机含氮化合物

前面有关章节已经讨论过的含氮有机化合物有氨基酸、腈、异腈、酰胺（包括内酰胺、酰亚胺）、酰脲、硫脲、亚胺、肟、腙、缩氨脲等，本章主要讨论硝基化合物、胺类、重氮及偶氮化合物。

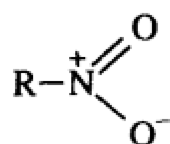
## 一、硝基化合物

**（一）结构和命名**

烃分子中的氢原子被硝基（$-NO_2$）取代所形成的化合物叫硝基化合物（nitro compounds）。一元硝基化合物的通式是 $RNO_2$ 或 $ArNO_2$。

硝基化合物包括脂肪族，芳香族及脂环族硝基化合物；根据分子中所连硝基的多少可分为一硝基化合物和多硝基化合物。

硝基化合物与亚硝酸酯是同分异构体：

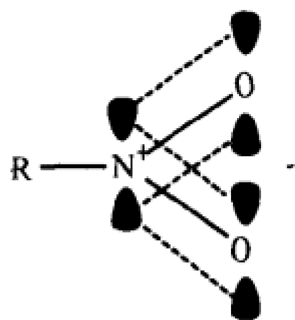


硝基化合物

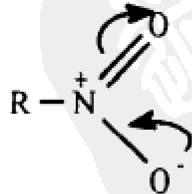


亚硝酸酯

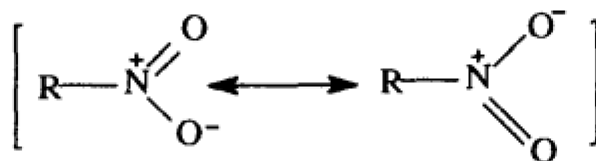
用物理方法测定硝基甲烷的结构表明，硝基中的两个氮氧键的键长均等，两个氧原子是等同的。这是由于氮原子上的 $p$ 轨道和两个氧原子上的 $p$ 轨道互相重叠，形成包括三个原子在内的分子轨道：



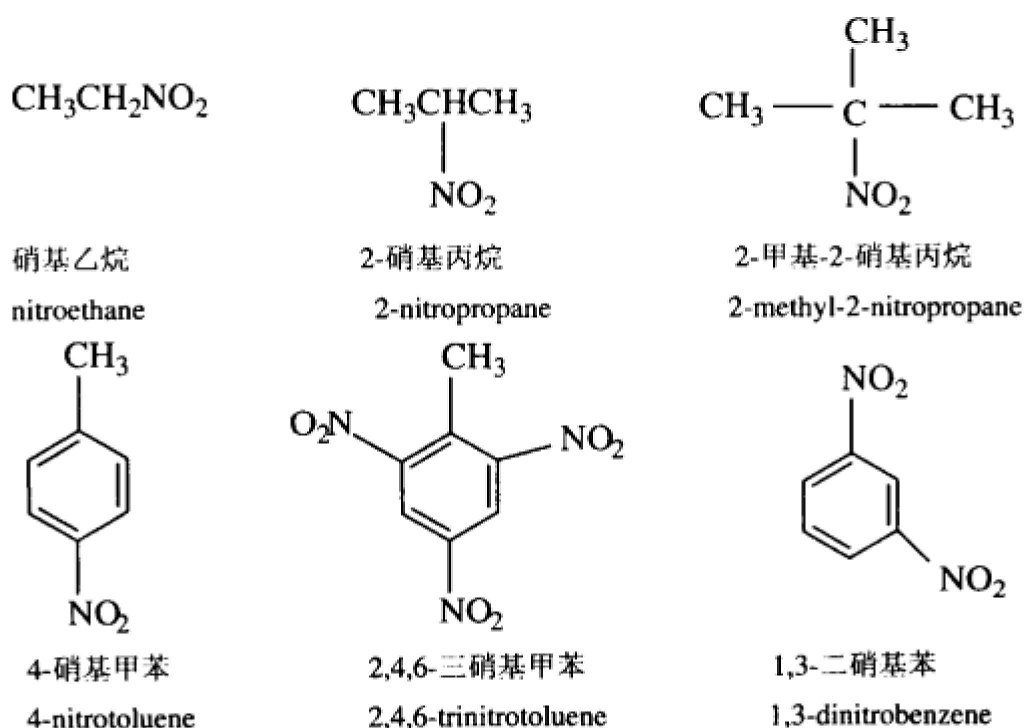
或



其结构可用共振式表示：



硝基化合物的命名与卤烃相类似，以烃为母体，硝基作为取代基。例如：




**（二）物理性质**

脂肪族硝基化合物是无色有香味的液体。芳香族硝基化合物多为淡黄色固体，有杏仁气味并有毒。硝基化合物比重大于 1，硝基越多，比重越大；不溶于水，溶于有机溶剂；分子的极性较大，沸点较高。多硝基化合物受热时易分解爆炸。

红外光谱：硝基在红外光谱中有对称伸缩振动和不对称伸缩振动两个强吸收带。前者在 $1370cm^{-1}$ 附近，后者约在 $1560cm^{-1}$ 附近。例如脂肪族 1°和 2°硝基化合物 N－O 伸缩振动在 $1565\sim1545cm^{-1}$ 和 $1385\sim1360cm^{-1}$，3°硝基化合物在 $1545\sim1530cm^{-1}$ 和 $1360\sim1340cm^{-1}$；芳香族化合物的 N－O 伸缩振动在 $1550\sim1500cm^{-1}$ 和 $1365\sim1290cm^{-1}$，若硝基的邻位或对位有给电子基，则不对称伸缩振动向低波数方向移动。

硝基乙烷和间硝基苯的红外光谱见图 13-1 及图 13-2。

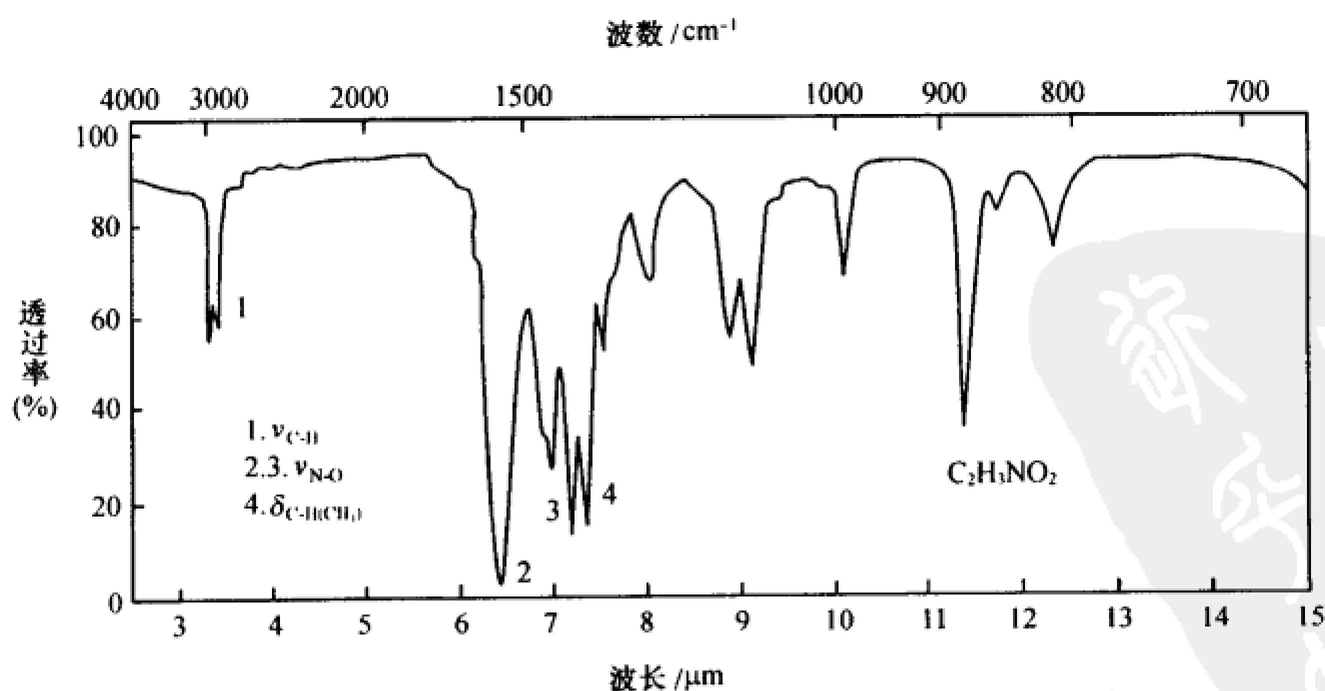



图 13-1　硝基乙烷的红外吸收光谱

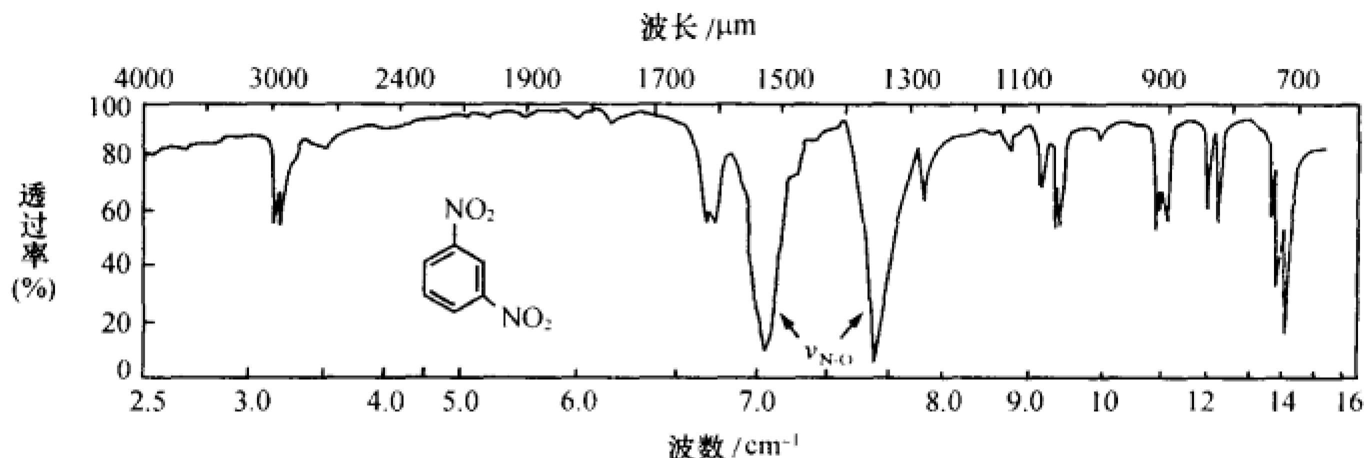



图 13-2　间硝基苯的红外吸收光谱

核磁共振谱：

直接和硝基相连的亚甲基，因受硝基强吸电性的影响，信号在较低磁场，一般 $\delta$ 为 4.28~4.34，随着与硝基的距离拉长，信号逐步向较高磁场移动。硝基丙烷的核磁共振谱见图 13-3。

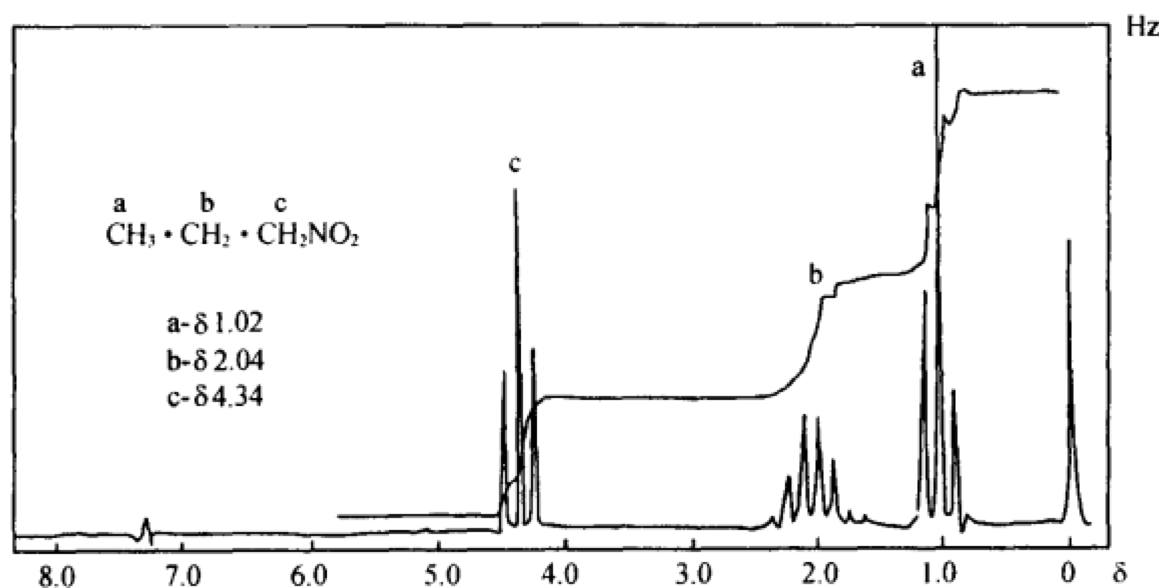



图 13-3　硝基丙烷的核磁共振谱

## （三）化学反应

在脂肪硝基化合物中，由于硝基的强吸电诱电效应和共轭作用，使 $\alpha$-氢的酸性增强和易发生 $\alpha$-氢的反应。在芳香硝基化合物中，硝基不仅对苯环亲电反应有影响（已讨论过），而且能使苯环上的取代基的反应活性有变化。

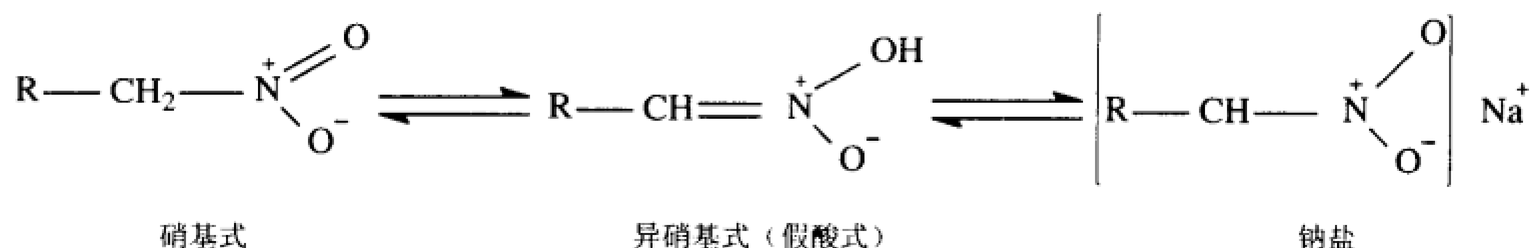
1. $\alpha$-氢的反应

（1）酸性和互变异构　具有 $\alpha$-氢的硝基化合物与强碱作用生成盐：



$$R—CH_2—NO_2 + NaOH \longrightarrow [R—CH—NO_2]^- Na^+ + H_2O$$

含 $\alpha$-氢的 1°和 2°脂肪族硝基化合物能逐渐溶于强碱的水溶液中并形成盐，表现出明显的酸性。一般认为这是由于这些硝基化合物中存在着下列互变异构现象：

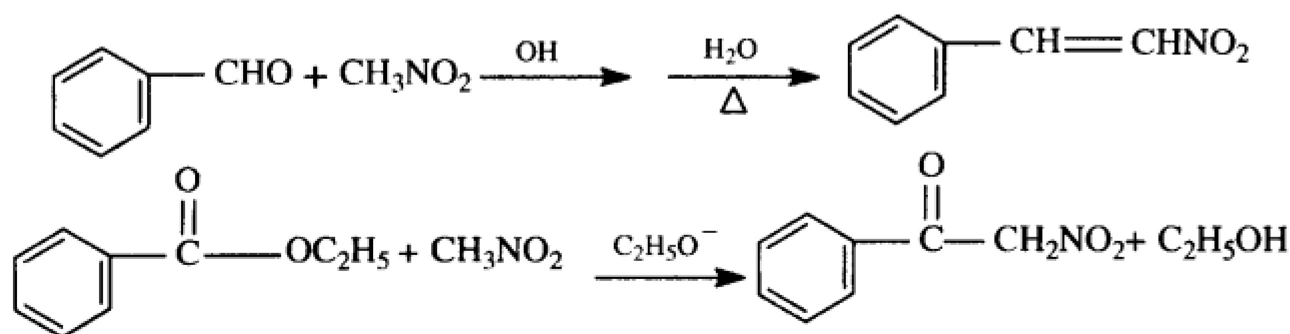



互变异构过程中 α-碳上的氢以质子形式发生迁移。通常硝基化合物中假酸式含量较少，但加入碱时，碱与假酸式作用使平衡不断向右移动，直至完全成盐。这种互变平衡速度较慢，所以它与碱作用需要一定的时间。

假酸式有烯醇式特征，如与 $FeCl_3$ 溶液有颜色反应，也能与 $Br_2/CCl_4$ 溶液起加成反应。

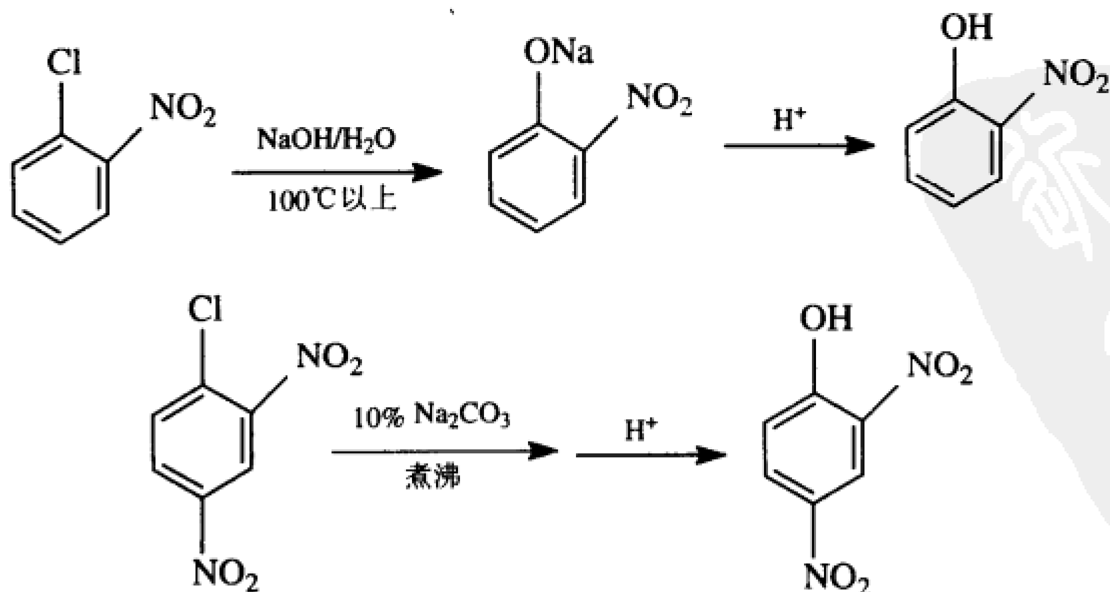
> 练习题 13.1　硝基苯和 2-硝基-2-甲基戊烷能否溶解在氢氧化钠的水溶液中，为什么？

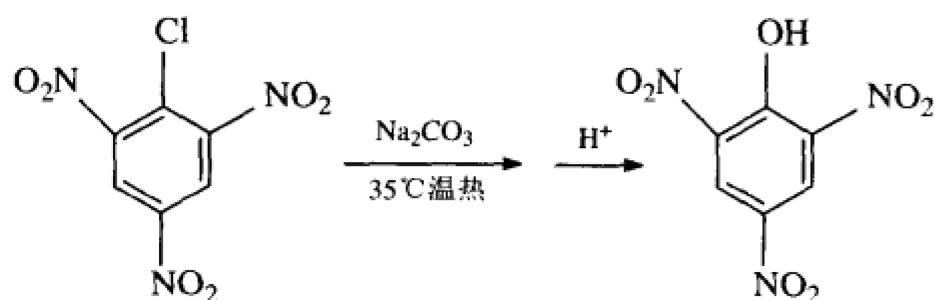
（2）缩合反应　具有 α-氢的硝基化合物能与羰基化合物发生羟醛缩合及克莱森缩合等反应，在合成中有很大的用途。例如：



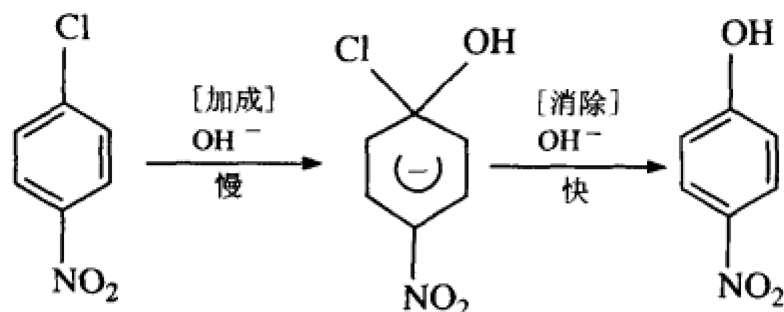
2．硝基对苯环邻、对位上取代基反应活性的影响

（1）增强卤原子的活泼性　直接与芳环相连的卤素特别不活泼，即芳烃上的卤原子较难被取代。例如，由氯苯水解制苯酚需高温高压和催化剂。当邻、对位有硝基存在时，卤原子活泼性增加，且硝基越多，取代越容易。例如：



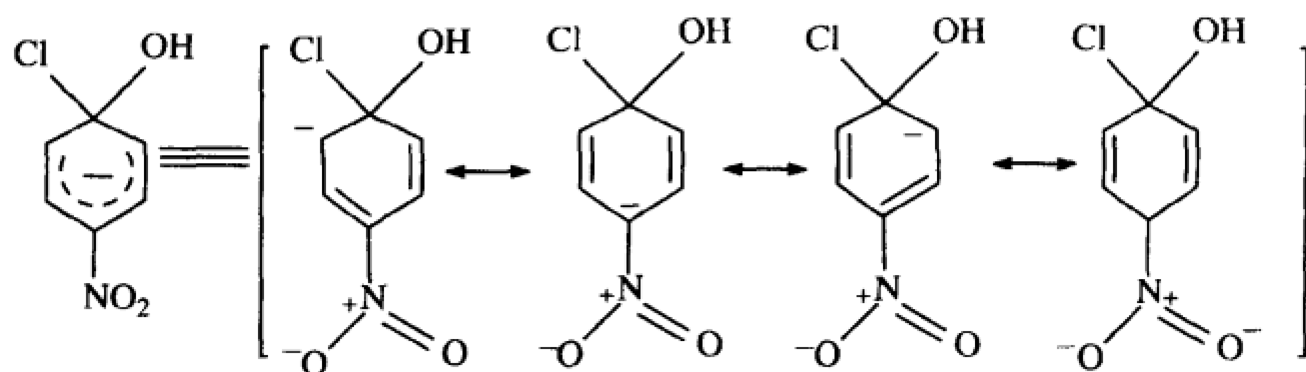



以上反应是先经亲核加成后再消除的，反应机理为分两步进行的芳香亲核取代反应。



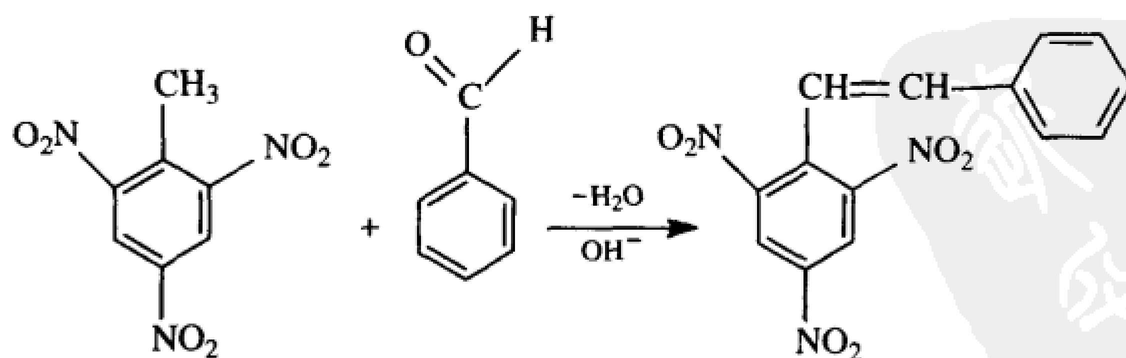

中间体负离子叫迈森海默尔（Meisenheimer）配合物。邻、对位的硝基的存在使负电荷更加分散，对活性中间体有稳定作用，所以形成中间体所需的活化能降低，反应变易。

中间体负离子的共振式如下：



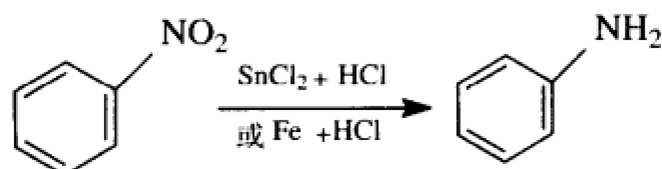

在上述极限式的最后一个参与式中，负电荷带在电负性较大的氧原子上，对共振杂化体的贡献最大。硝基在邻位的情况与之对位的相似。如邻对位上均有硝基，芳香亲核取代反应更易。若硝基在卤素的间位就没有这样的极限式，因此对卤素的活化作用不明显。

（2）增强甲基的活性　苯环上甲基的邻位和对位均有硝基时，在碱催化下能与苯甲醛发生缩合反应。



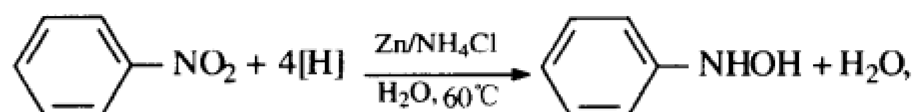

练习题 13.2　请描述三硝基甲苯与苯甲醛反应生成缩合产物的反应机理。

3．硝基的还原反应 硝基容易被还原。反应条件及介质对还原反应有影响，以硝基苯的还原为例。在酸性介质中还原为苯胺：



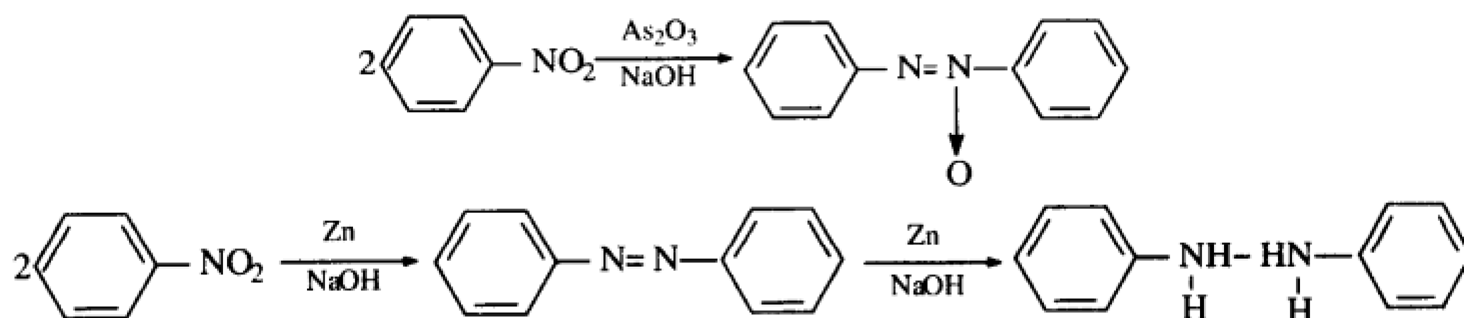

中间产物是亚硝基苯及苯基羟胺，它们比硝基苯更容易还原，所以不易分离。

在中性介质中主要生成苯基羟胺：

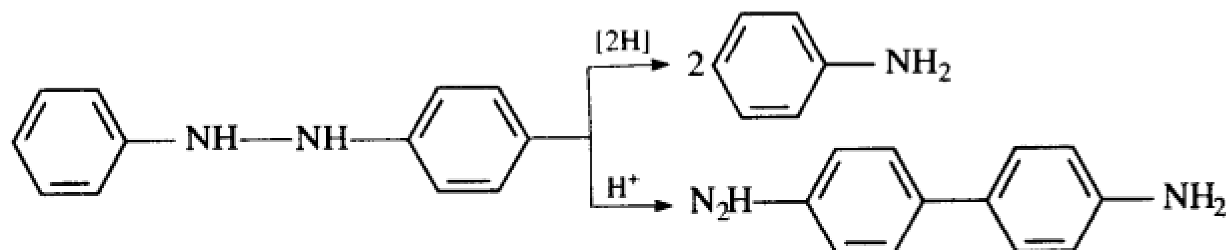



如果要制得亚硝基苯，则可以由苯基羟胺氧化而得。

在碱性介质中发生双分子还原：

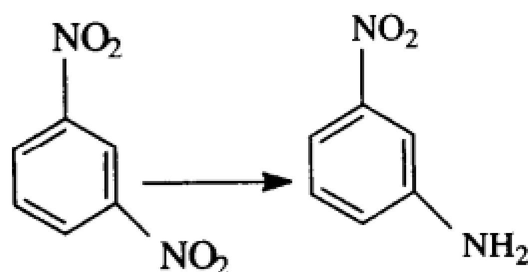



氢化偶氮苯进一步还原得苯胺；如在酸性介质中可发生重排，则得联苯胺，称联苯胺重排（benzidine rearrangement）。




多硝基苯的部分还原：

多硝基芳烃在 $Na_2S_x$、$NH_4SH$、$(NH_4)_2S$、$(NH_4)_2S_x$ 等硫化物还原剂作用下可以进行部分还原，即还原一个硝基，例如：




这类还原反应在工业生产及有机合成上有重要应用。

## 二、胺 类

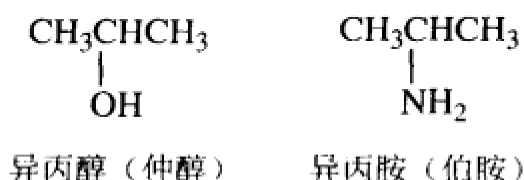
胺类（amines）是指氨分子中氢原子被烃基取代而形成的一类化合物。许多药物分子中含

有氨基或取代氨基。

**（一）分类和命名**

根据胺分子中氮原子上烃基取代的多少分为伯胺、仲胺、叔胺和季胺盐，或分别称为一级胺(primary amines)，二级胺(secondary amines)，三级胺(tertiary amines)，四级铵盐类(quaternary ammonium salt)。

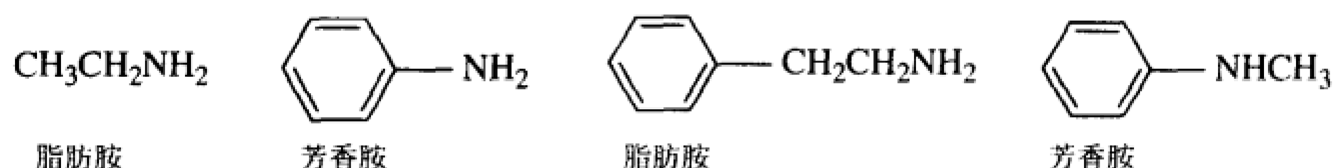
值得注意的是，胺类的伯、仲、叔的含义与其在卤烃或醇中的含义是不同的。如：



异丙醇（仲醇）　异丙胺（伯胺）

胺的伯、仲、叔是指氨的氮原子被烃基取代的程度，而卤烃和醇则是指卤素和烃基所连接的碳原子的类型。

依据烃基是脂肪族的还是芳香族的，又可将胺类分为脂肪胺和芳香胺。例如：



脂肪胺　芳香胺　脂肪胺　芳香胺

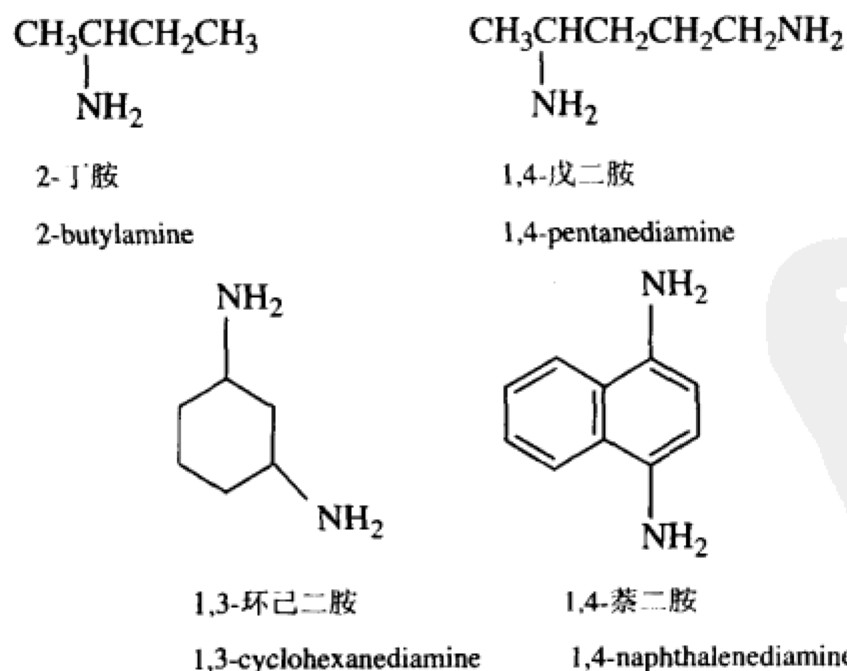
只有当氨基直接连接在芳环上才是芳香胺。

胺类的命名，对于伯胺可以采用两种名称，一是在烃基后加胺字(脂肪胺的英文名以-amine结尾，芳香胺通常视作苯胺 aniline 的衍生物来命名)。例如：



乙胺 ethylamine　苯胺 aniline　环己胺 cyclohexylamine

二是当氨基不在碳链末端时，可以采用类似醇的命名，标出氨基在碳链上的位置。



2-丁胺 2-butylamine　1,4-戊二胺 1,4-pentanediamine

1,3-环己二胺 1,3-cyclohexanediamine　1,4-萘二胺 1,4-naphthalenediamine

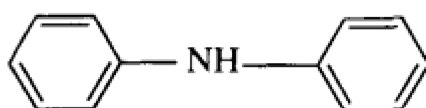
仲胺和叔胺的命名可以将较小的烃基或连同氨基一起作为取代基，结合伯胺的原则来命名。

仲胺和叔胺的命名示例如下：



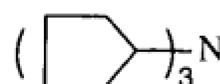
三乙胺

triethylamine



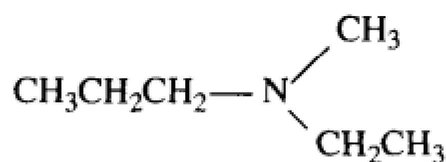
二苯胺

dihpenylamine



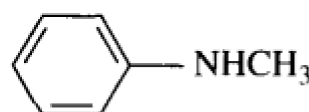
三环戊胺

tricyclopentylamine



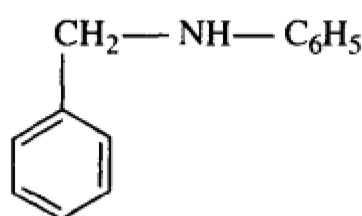
*N*-甲基-*N*-乙基丙胺

*N*-ethyl-*N*-methylpropylamine



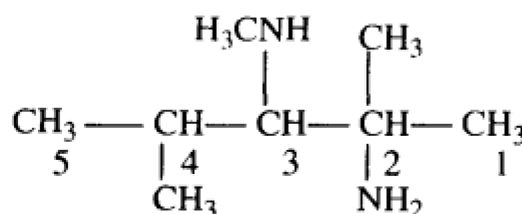
*N*-甲基苯胺

*N*-methylaniline



*N*-苯基苄胺

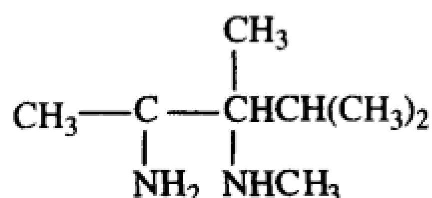
*N*-phenylbenzylamine



2,4-二甲基-3-甲氨基-2-戊胺

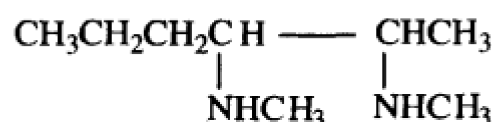
2,4-dimethyl-3-methyamino-2-pentylamine

当烃基结构比较复杂时，就以烃做母体，氨基作为取代基来命名。例如：



3,4-二甲基-2-氨基-3-甲氨基戊烷

2-amino-3,4-dimethyl-3-methyl aminopentane

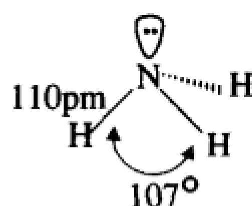


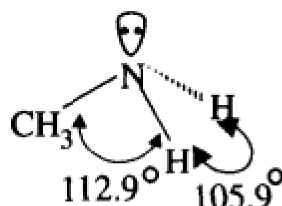
3-氨甲基-2-甲氨基己烷

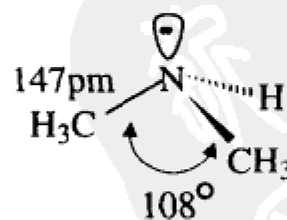
3-aminomethyl-2-methyl aminohexamine

### （二）胺的结构及物理性质

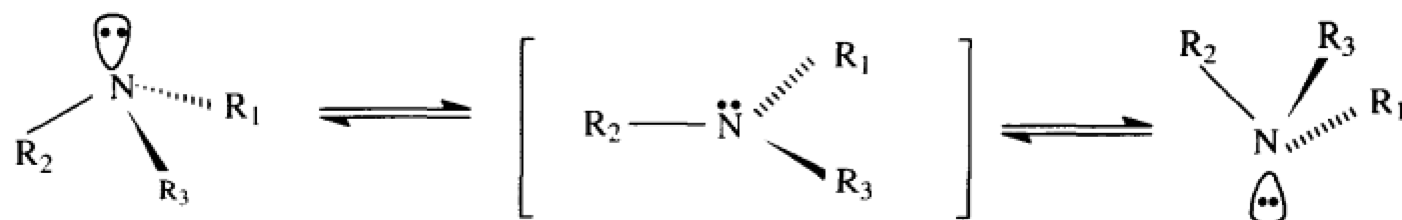
胺分子中的氮原子是 $sp^3$ 杂化的，因此胺的氮原子是一四面体结构。其中的一个 $sp^3$ 杂化轨道被一对未共用电子所占据。胺分子的一些几何参数如下：



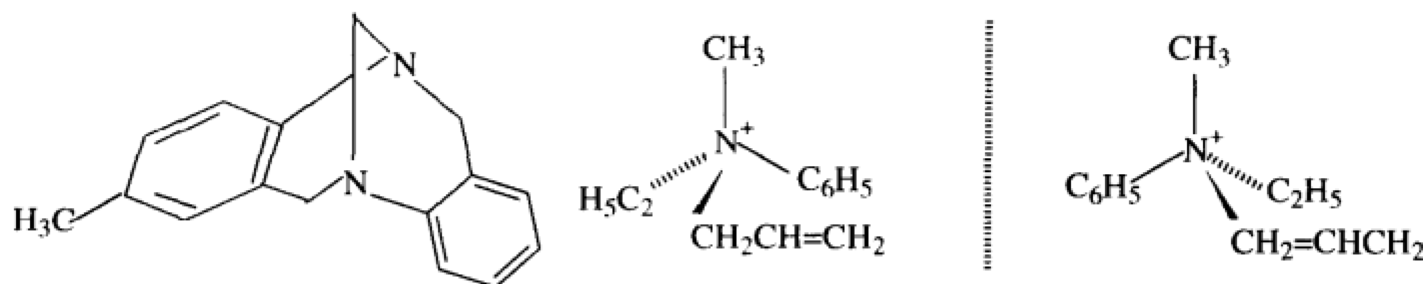




由于胺中的氮原子是四面体型结构，所以当氮原子上所连的三个原子或基团都彼此不同时，氮原子就是手性中心，分子与其镜像不能重合，应存在对映异构现象，但对映体的拆分却没有成功，这是因为两种构型相互转化的能垒较低（约 25kJ/mol），在室温条件下，能很快相互转化而发生外消旋化，使之无法拆分。

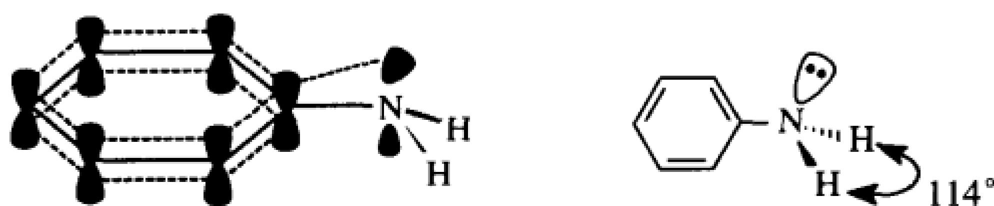


胺的对映体及其转化

如果有某种因素阻碍这种构型间的快速转化，则可拆分成一对对映体。如某些桥环的胺和季铵离子：




苯胺中的氮原子为不等性的 $sp^3$ 杂化，未共用电子对所占据的轨道含有较多 $p$ 轨道成分。因此，以氮原子为中心的四面体会比脂肪胺中更扁平一些。HNH 所确定的平面与苯环平面的夹角为 39.4°。氮上的未共用电子对与苯环上的 $p$ 轨道虽然不平行，但可以共平面，并不妨碍与苯环产生共轭，使得氢原子上的未共用电子对与苯环的大 $\pi$ 键有相当程度的共轭。




分子量较小的胺，如甲胺、二甲胺、乙胺等在常温下是气体，其余胺为液体或固体。低级胺可溶于水，这是因为氨基可以与水形成氢键。但随胺中烃基碳原子数的增多，水溶性减小，甚至不溶。

伯胺、仲胺都可以形成分子间氢键，故沸点较分子量相近的烷烃高，但比相应的醇低。而叔胺的沸点则与烃相近。

常见的胺的物理常数见表 13-1

**表 13-1 胺的物理常数**

| 名　称 | 结构简式 | 沸点/℃ | 熔点/℃ |
|---|---|---|---|
| 氨 | $NH_3$ | –33.35 | –77.7 |
| 甲胺 | $CH_3NH_2$ | –6.3 | –93.5 |
| 二甲胺 | $(CH_3)_2NH$ | 7.4 | –93 |
| 三甲胺 | $(CH_3)_3N$ | 2.9 | –117.2 |
| 乙胺 | $C_2H_5NH_2$ | 16.6 | –81 |
| 二乙胺 | $(C_2H_5)_2NH$ | 56.3 | –48 |
| 三乙胺 | $(C_2H_5)_3N$ | 89.3 | –114.7 |
| 苯胺 | $C_6H_5NH_2$ | 184 | –6.3 |

续表

| 名　　称 | 结构简式 | 沸点/℃ | 熔点/℃ |
|---|---|---|---|
| N-甲基苯胺 | $C_6H_5NHCH_3$ | 196.3 | –57 |
| N，N-二甲基苯胺 | $C_6H_5N(CH_3)_2$ | 194 | 2.45 |
| 邻甲基苯胺 | o-$CH_3C_6H_4NH_2$ | 200.2 | –14.7 |
| 间甲基苯胺 | m-$CH_3C_6H_4NH_2$ | 203.3 | –30.4 |
| 对甲基苯胺 | p-$CH_3C_6H_4NH_2$ | 200.5 | 44 |
| 邻硝基苯胺 | o-$NO_2C_6H_4NH_2$ | 284 | 71.5 |
| 间硝基苯胺 | m-$NO_2C_6H_4NH_2$ | 305 | 114 |
| 对硝基苯胺 | p-$NO_2C_6H_4NH_2$ | 331.7 | 148 |

红外吸收光谱：在 3500~3300cm$^{-1}$ 的 N—H 伸缩振动区，伯胺有双峰，仲胺有单峰，叔胺因无 N—H 键，故在此频区无吸收。伯胺在 1650~1590cm$^{-1}$ 有强的 N—H 面内弯曲振动吸收峰，而仲胺在 1650~1550cm$^{-1}$ 的峰很弱，只可用于参考。正丁胺和苯胺的红外光谱见图 13-4 和图 13-5。

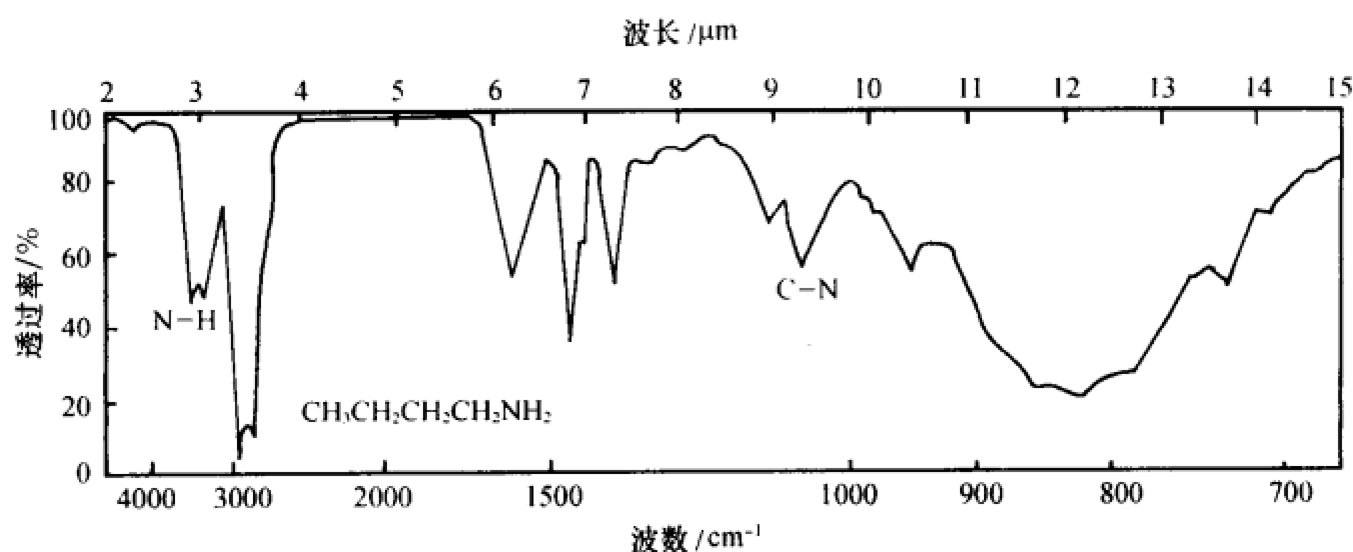



**图 13-4　正丁胺的红外吸收光谱图**

核磁共振谱：在胺中直接连在氮原子上的质子化学位移变化较大，不易鉴定。$\alpha$-碳上的质子化学位移受氮原子的影响，向低场移动，通常在 2.7ppm。$\beta$-质子受氮影响较小，通常其化学位移在 1.1~1.7ppm。二乙胺的核磁共振谱见图 13-6。

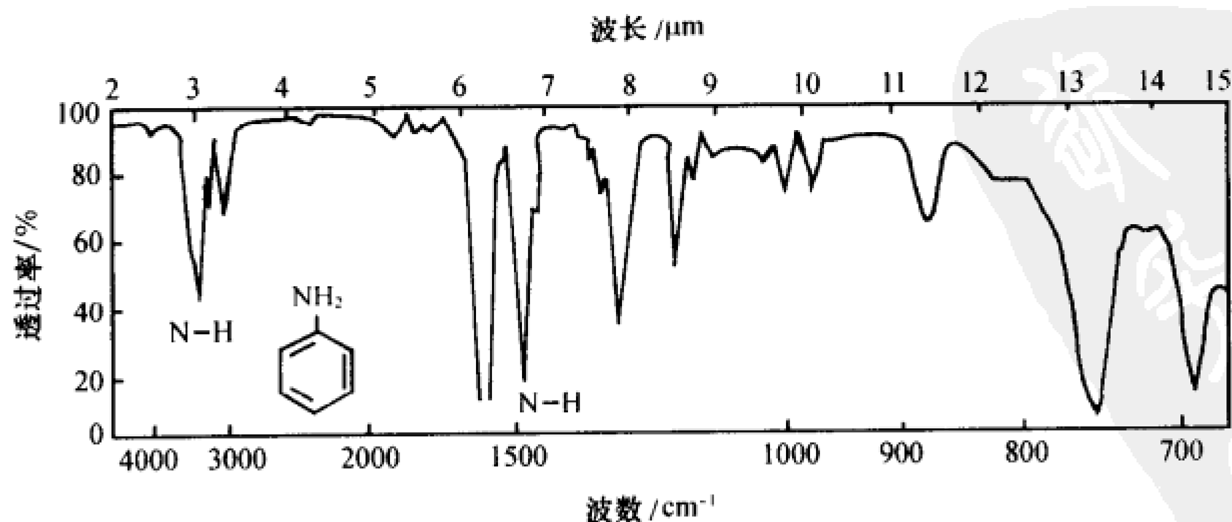



**图 13-5　苯胺的红外吸收光谱图**

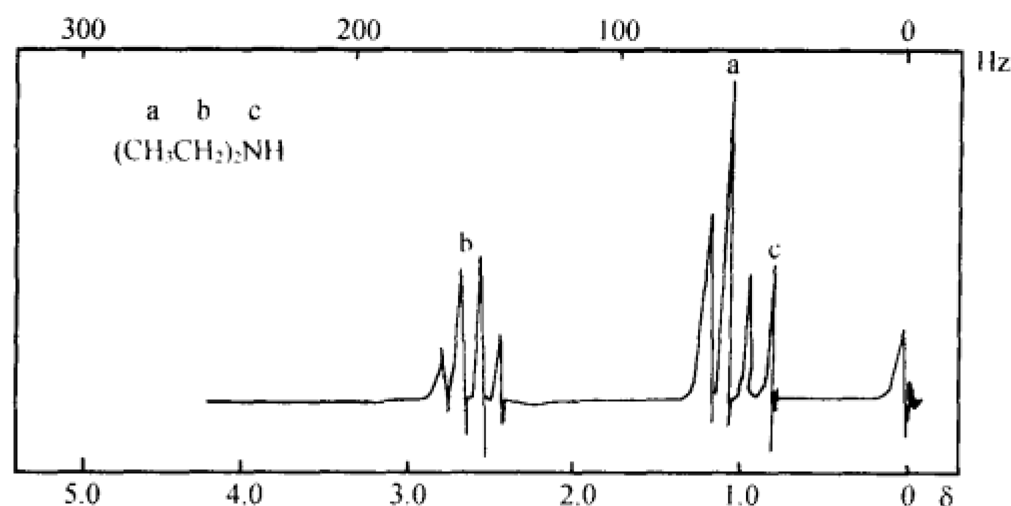



图 13-6 二乙胺的 $^1$H-NMR 谱图

在各类化合物的物理性质中已分别介绍了它们的红外吸收光谱和核磁共振氢谱中的化学位移，现将这些数据归纳于表 13-2 和表 13-3 中。

表 13-2 各类有机化合物中化学键的红外特征吸收

| 类别 | 化学键 | 波数/$cm^{-1}$ | 强度 |
|---|---|---|---|
| 烷烃 | C—H | 2960～2850 | m-s |
| 烯烃 | C═C | 1680～1620 | v |
| | C═C—H | 3100～3010 | m |
| | R—CH═$CH^2$ | 1000, 90 | s |
| | $R_2C$═$CH_2$ | 730～670 | s |
| | (*Z*)RCH═CHR | 730～675 | s |
| | (*E*)RCH═CHR | 970～960 | s |
| 炔烃 | C≡C | 2200～2100 | v |
| | C≡C—H | ～3300 | s |
| 芳烃 | Ar—H | ～3030 | v |
| | C—H | 670 | |
| | 一取代 | 770～730 | v-s |
| | | 710～690 | v-s |
| | 邻二取代 | 770～735 | s |
| | 间二取代 | 810～750 | s |
| | | 710～690 | m |
| | 对二取代 | 840～790 | s |
| 醇、酚 | O—H | 3650～3600(自由) | |
| | | 3500～3200(缔合) | 宽，s |
| 羧酸 | O—H | 3400～2500(缔合) | 宽，s |
| 醛、酮、羧酸、酯 | C═O | 1750～1700 | |
| 醇、羧酸、酯 | C—O | 1315～1000 | |
| 酸酐(脂肪) | C═O | 1825～1815 | s |
| | | 1755～1745 | w |
| (芳香) | | 1780～1770 | s |
| | | 1725～1715 | w |
| 酰卤 | C═O | 1815～1785 | s |
| 酰胺 | C═O | 1680～1630 | s |
| | N—H | 3500～3100 | m |

续表

| 类别 | 化学键 | 波数/cm$^{-1}$ | 强度 |
|---|---|---|---|
| | C—N | 1420～1400 | m |
| 胺(伯，仲) | N—H | 3500～3300 | m |
| | C—N | 1350～1300 | m |
| 腈 | C≡N | 2600～2200 | m |

**表 13-3 不同类型质子的化学位移（δ）**

| 质子类型 | 化学位移 | 质子类型 | 化学位移 |
|---|---|---|---|
| H—C—R | 0.9～1.8 | H—C—NR | 2.2～2.9 |
| H—C—C═C | 1.6～2.6 | H—C—Cl | 3.1～4.1 |
| H—C—C═O | 2.1～2.5 | H—C—Br | 2.7～4.1 |
| H—C≡C— | 2.5 | H—C—O | 3.3～3.7 |
| H—C—Ar | 2.3～2.8 | H—NR | 1～3 |
| H—C═C— | 4.5～6.5 | H—OR | 0.5～5 |
| H—Ar | 6.5～8.5 | H—OAr | 6～8 |
| H—C(═O)— | 9～10 | H—O—C(═O)— | 10～13 |

练习题 13.3 下列化合物的红外光谱有何不同？




练习题 13.4 一个烃类，已知不是烯烃就是烷烃，其 H'-NMR 谱上有 4.8δ，2.7δ,1.9δ,和 0.8δ 几个吸收，试作出判断。

**（三）胺的化学反应**

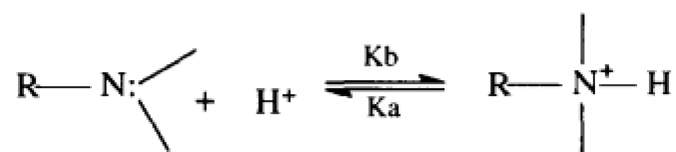
胺中的氮原子是 sp$^3$ 杂化的，其中的一个 sp$^3$ 轨道中具有一未共用电子对，在一定条件下会

给出这一对电子，使胺中的氮原子成为碱性中心和亲核中心，胺的主要化学性质都体现在这两个方面。

1．碱性和铵盐的生成　尽管伯、仲、叔胺在结构上有差别，但其共同特征是氮原子上有未共用电子对，因而可以接受质子，呈碱性。多数胺可与强酸形成较稳定的盐，成盐后水溶性增大，这一点可以将胺与其它中性物质分离。

练习题 13.5　苯胺进行乙酰化后得到乙酰苯胺，为了将产物与未反应的苯胺分离，你能设计一个简便的分离方案吗？

胺的碱性，是基于下列平衡




其碱性的大小，既可用 $pK_b$ 来度量，也可用 $pK_a$ 来度量。在表 13-5 中，给出了一些胺的 $pK_a$ 值。

**表 13-4　一些脂肪胺的碱性**

| 胺<br>$NH_3$ | $pKa$<br>9.24 | 胺<br>$CH_3CH_2CH_2NH_2$ | $pKa$<br>10.61 |
|---|---|---|---|
| $CH_3NH_2$ | 10.65 | $(CH_3CH_2CH_2)_2NH$ | 10.91 |
| $(CH_3)_2NH$ | 10.73 | $(CH_3CH_2CH_2)_3N$ | 10.65 |
| $(CH_3)_3N$ | 9.78 | n-$C_4H_9NH_2$ | 10.64 |
| $CH_3CH_2NH_2$ | 10.71 | iso-$C_4H_9$-$NH_2$ | 10.41 |
| $(CH_3CH_2)_2NH$ | 11.0 | t-$C_4H_9NH_2$ | 10.71 |
| $(CH_3CH_2)_3N$ | 10.75 | | |

从表中的数据可以看出，所有的脂肪胺的碱性都比其母体——氨的碱性强，这只能认为是烷基具有给电子的诱导效应，使氮原子上的未共用电子对更易给出。或者说使质子化后的铵离子更趋稳定。但如果仅此一个上述原因，则胺的碱性顺序应为

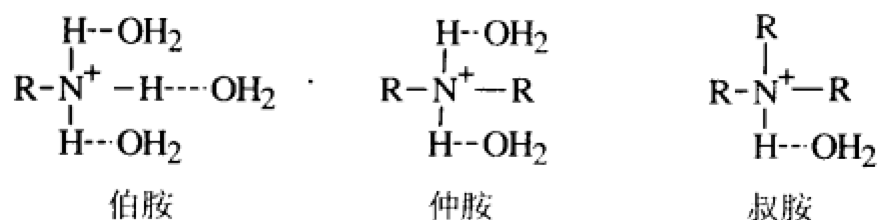


$$R_3N > R_2NH > RNH_2 > NH_3$$

实际上，这样的碱性顺序在气相确实观察到了。但在水溶液中，却观察到仲胺的碱性最强，而伯胺与叔胺碱性都比仲胺弱。这是因为在水溶液中，溶剂化（水合）效应在起作用。当胺与质子结合成盐后，除铵正离子与水的极性相互作用之外，该正离子与水形成氢键的能力对其溶剂化的强弱也起着重要作用。在铵正离子中，氮上的氢原子越多，与水形成氢键的能力就越强，从而导致的稳定化作用就越大。故这种溶剂化作用的能力是：



伯胺＞仲胺＞叔胺




上述这两种影响碱性的因素，仲胺都处于居中的位置，两种因素共同作用的结果是：仲胺的碱性最强，而伯胺和叔胺次之。至于伯胺与叔胺的碱性孰强孰弱，与其结构密切相关。例如，三甲胺的碱性比甲胺弱，而三乙胺的碱性比乙胺强。这种由于烃基的不同而引起的细微差别用上述两因素仍不能作出说明。

一些取代芳香胺的碱性见表 13-5。

**表 13-5 取代苯胺的碱性（pKa）**

| 取代基 | 邻 | 间 | 对 |
|---|---|---|---|
| H | 4.60 | 4.60 | 4.60 |
| $NH_2$ | 4.48 | 5.00 | 6.15 |
| $CH_3O$ | 4.48 | 4.30 | 5.30 |
| $CH_3$ | 4.39 | 4.96 | 5.12 |
| OH | 4.72 | 4.17 | 5.50 |
| Cl | 2.70 | 3.48 | 4.00 |
| Br | 2.48 | 3.60 | 3.85 |
| $NO_2$ | -0.3 | 2.50 | 1.20 |

苯胺的碱性要比氨弱得多，这是因为苯胺中氮上未共用电子对与苯环有共轭作用，分散了氮上的这一对电子，使其碱性大大减弱。在芳胺中，氮上的氢原子若被烷基取代，会使碱性增强。如：

| | $PhNH_2$ | $PhNHCH_3$ | $PhN(CH_3)_2$ |
|---|---|---|---|
| $pK_a$ | 4.60 | 4.85 | 5.06 |

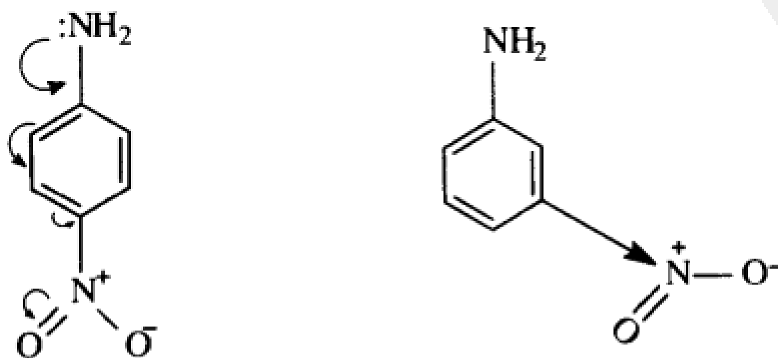
很显然，烷基的给电子诱导效应起了重要作用。若氮上的氢原子被芳环取代，则碱性显著降低，这与苯胺碱性较弱的原因是一样的。例如：

| | $PhNH_2$ | $Ph_2NH$ | $Ph_3N$ |
|---|---|---|---|
| $pK_a$ | 4.60 | 1.0 | 中性 |

在苯胺中，若苯环上连有取代基，则此取代基团对碱性强弱也会产生影响。这种影响是基团的电子效应和空间效应等综合作用的结果，并且可以大体归纳为：

① 绝大多数取代基（在表中除 OH），无论是给电子还是吸电子，在邻位时都使碱性减弱。

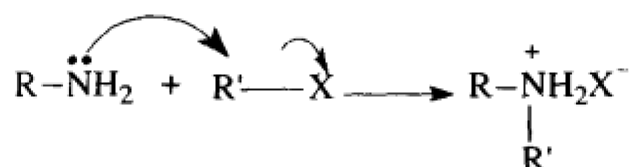
② 给电子基团（如甲基）使碱性增强，而吸电子基团（如硝基）使碱性减弱。并且取代基的这种使碱性增强或减弱的影响在对位比在间位更为明显。如硝基取代的苯胺：



③ 诱导效应与共轭作用方向不一致时，则要考虑其相对强弱和所在的位置。例如取代基为卤素时，若连在间位，只存在吸电子的诱导效应影响，碱性减弱；连在对位时，其给电子的共轭作用部分抵消了吸电子的诱导效应，碱性仍比苯胺弱，但比其间位异构体强。

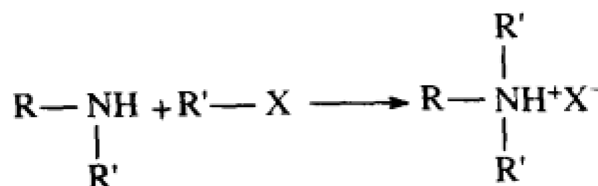
> 练习题 13.6　参照取代基对芳环的定位规律，你能否解释对位和间位被甲基取代后的苯胺碱性变化？

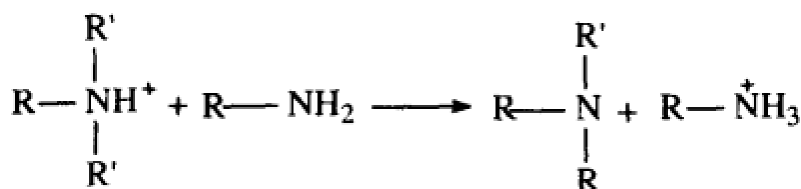
2. 烃基化　胺类化合物中氮原子上存在一对未共用电子，使其具有亲核性，可以与卤代烷发生亲核取代反应，反应易按 $S_N2$ 历程进行的。如伯胺与卤代烷反应，得仲铵盐：

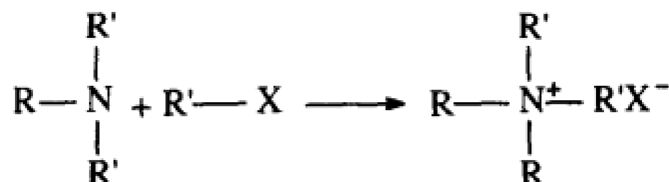


生成的铵盐经质子转移，可得到仲胺。仲胺的氮上仍有未共用电子对，继续与卤代烷反应，经类似的过程可得叔胺。而叔胺还可再与卤代烷反应得到季铵盐，因此最后得到的是复杂的混合物。

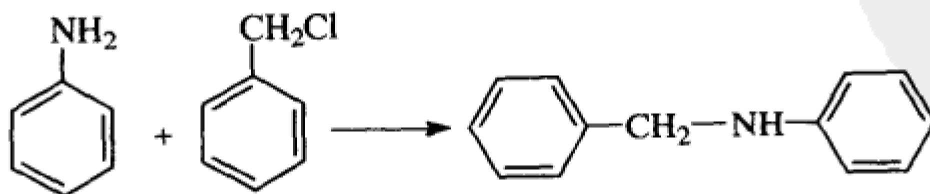








尽管可以通过控制投料比、反应温度、时间等条件使某一胺为主产物，但仍需较繁的后处理。与胺反应时，卤代烷的活性为 RI>RBr>RCl。

> 练习题 13.7　苯胺与氯苄反应基本上只得到一烃基化的产物，
>
> 
>
> 你能说明可能是什么因素影响的结果吗？

3. 酰化和磺酰化 胺中的氮原子作为亲核中心，还可以与酰卤、酸酐甚至酯等发生亲核取代反应而生成酰胺。用酯做酰化剂时反应较慢。芳胺因其碱性弱，亲核性弱，一般需用酰卤或酸酐酰化。例如：

$$C_6H_5-NH_2 + (CH_3CO)_2O \longrightarrow C_6H_5-NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

$$CH_3CH_2NH_2 + CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5 \longrightarrow CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NHCH_2CH_3 + C_2H_5OH$$

$$C_2H_5NHCH_3 + C_6H_5-COCl \longrightarrow C_6H_5-CON(CH_3)(C_2H_5) + HCl$$

用酰卤做酰化剂时，需加入一种碱，以吸收生成的卤化氢，常用的碱是氢氧化钠和吡啶。伯胺分子中虽有两个氢原子，但一般只能引入一个酰基，因为生成酰胺后，氮原子的亲核性大大降低了。正因为如此，可以利用酰化来保护氨基，使其不易被氧化。酰胺可通过酸或碱水解再游离出氨基。

伯胺仲胺能与磺酰氯作用生成磺酰胺

$$CH_3-C_6H_4-SO_2Cl + C_6H_5-NH_2 \longrightarrow CH_3-C_6H_4-SO_2-NH-C_6H_5$$

$$CH_3-C_6H_4-SO_2Cl + (C_2H_5)_2NH \longrightarrow CH_3-C_6H_4-SO_2-N(C_2H_5)_2$$

由伯胺生成的磺酰胺，氮原子留下的氢因受磺酰基影响，具有弱酸性，与氢氧化钠作用可形成盐而溶于水；仲胺形成的磺酰胺因氮上无氢原子，不能溶于碱；叔胺则不能被酰化。

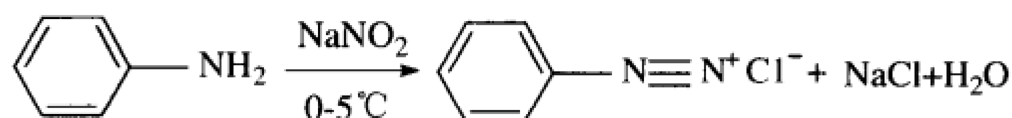
$$\underset{\text{不溶（白色固体）}}{C_6H_5-SO_2-NH-R} \underset{HCl}{\overset{NaOH}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{溶解}}{C_6H_5-SO_2-\bar{N}(Na^+)-R}$$

利用这些性质上的不同，可用于三种胺的分离与鉴定，这称为兴斯堡（Hinsberg）反应。

> 练习题 13.8 一不溶于水的液态胺经用苯磺酰氯处理后，加盐酸酸化，没有沉淀出现。你能判断是伯胺、仲胺、还是叔胺吗？

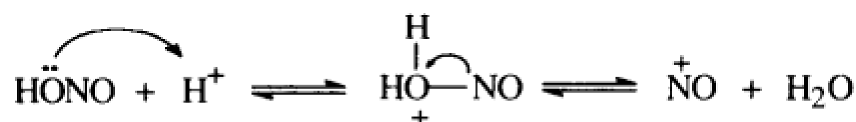
4. 与亚硝酸反应 胺类可以与亚硝酸发生反应，但伯、仲、叔胺各有不同的反应结果和现象。脂肪胺与芳香胺的反应也有差异。

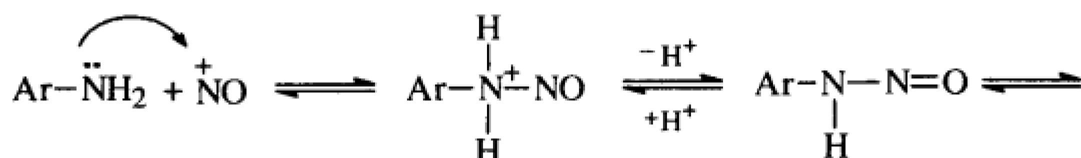
芳香伯胺与亚硝酸在低温下反应，生成重氮盐，称为重氮化反应。例如：

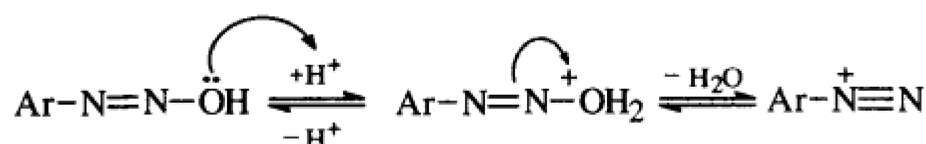


亚硝酸不稳定，所以用亚硝酸钠加强酸（通常是盐酸或硫酸）代替，反应中亚硝酸钠先与酸反应生成亚硝酸，然后再与胺反应生成重氮盐，这一系列变化如下：



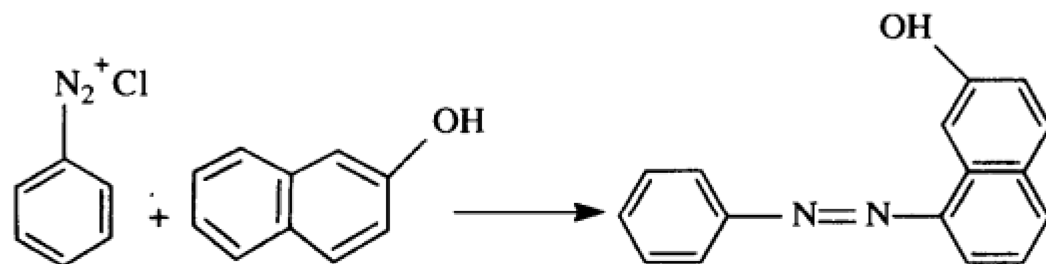




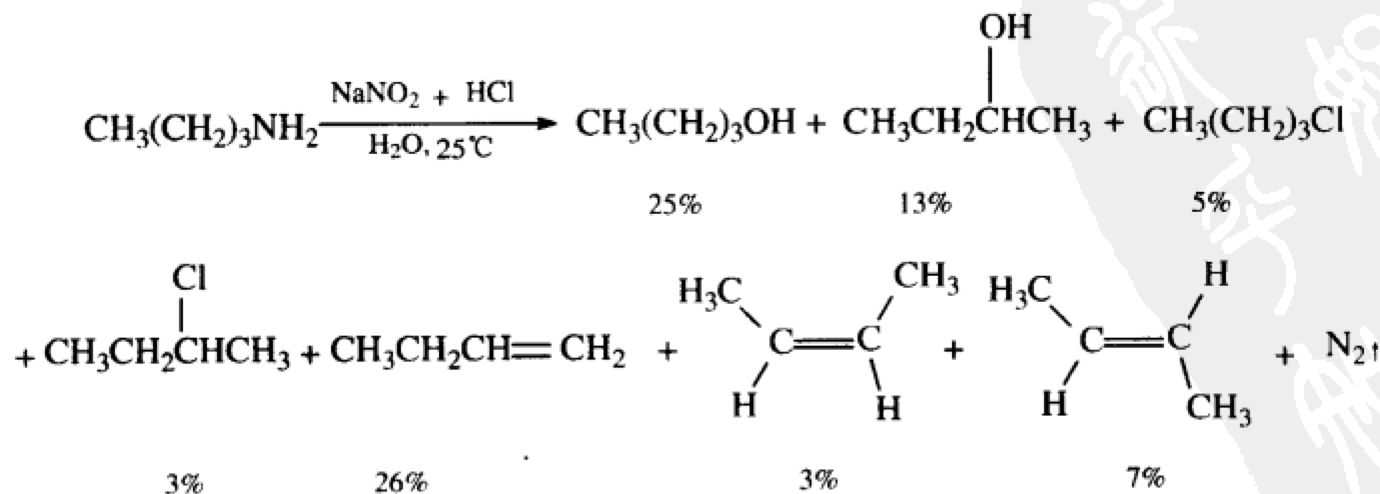


重氮化反应生成的芳香重氮盐可溶于水。在低温（0~5℃）时较为稳定，加热时水解成酚类。干燥的重氮盐稳定性很差，易爆炸。故制备后直接在水溶液中应用。

芳香重氮盐的用途很广，将在以后介绍。芳香重氮盐与*β*-萘酚反应，会得到颜色较深的化合物。用于鉴别芳香伯胺。

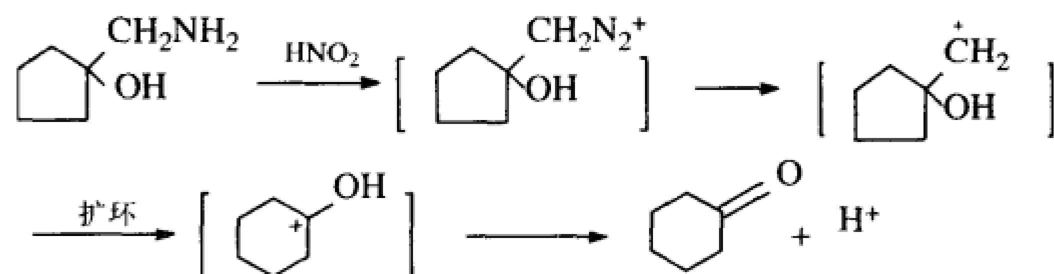


脂肪族伯胺与亚硝酸作用也同样得到重氮盐。但脂肪族重氮盐极不稳定，即使在低温也很快分解，放出氮气，生成相应的碳正离子。这个高度活泼的碳正离子就会与溶液中的任一负离子结合形成取代产物、消除成烯和发生重排反应等，得到各种产物的混合物，因此在制备上很少有实际用途。例如：

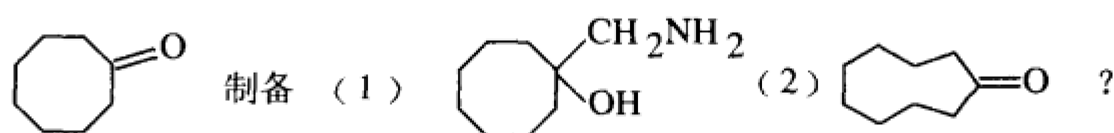


但这一反应可以定量完成，所以可以根据氮气的生成量来测定伯胺的量。

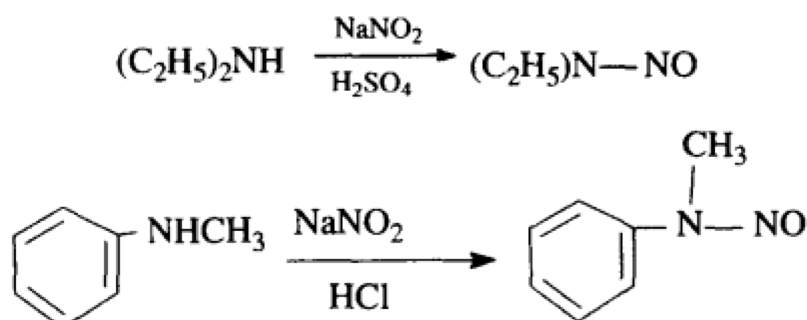
脂肪族伯胺的一个较有制备价值的反应是扩环反应，可制备五至九元的环酮。例如：




练习题 13.9　如何由




芳香仲胺和脂肪仲胺与亚硝酸反应的结果基本相同，都是在胺的氮上进行了亚硝化得 N-亚硝基化合物。例如：

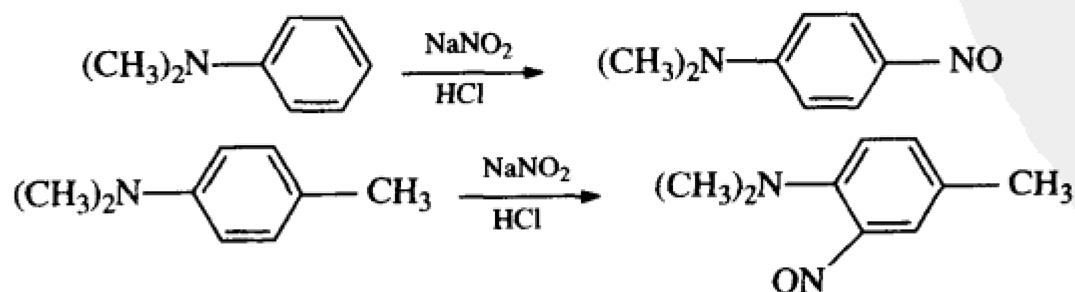



N-亚硝基仲胺为中性的黄色液体或固体，可用以鉴别仲胺。该亚硝化物经水解或还原得原来的仲胺，可作为胺的精制方法。叔胺因其氮上无氢，不能如仲胺那样形成 N-亚硝基化物。

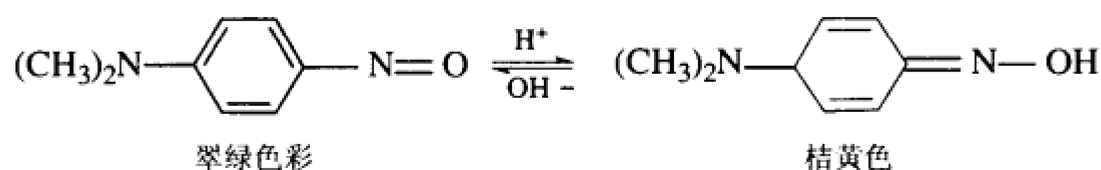
脂肪叔胺只能与亚硝酸形成一个不稳定的盐：




芳香叔胺因为氨基的强活化作用，芳环上电子云密度较高，易与亲电试剂反应。而 $\overset{+}{N}=O$ 是个亲电试剂，因此可以在芳环上发生亲电取代，生成对位亚硝基苯胺。如对位已被占据，则反应在邻位发生：



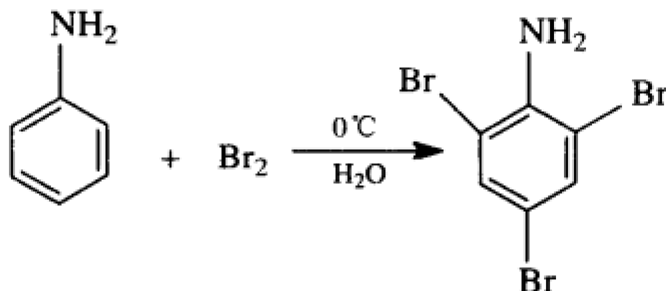
这种环上的亚硝基化合物都有明显的颜色，可用以鉴别。如：




亚硝基化合物是很强的致癌物质。

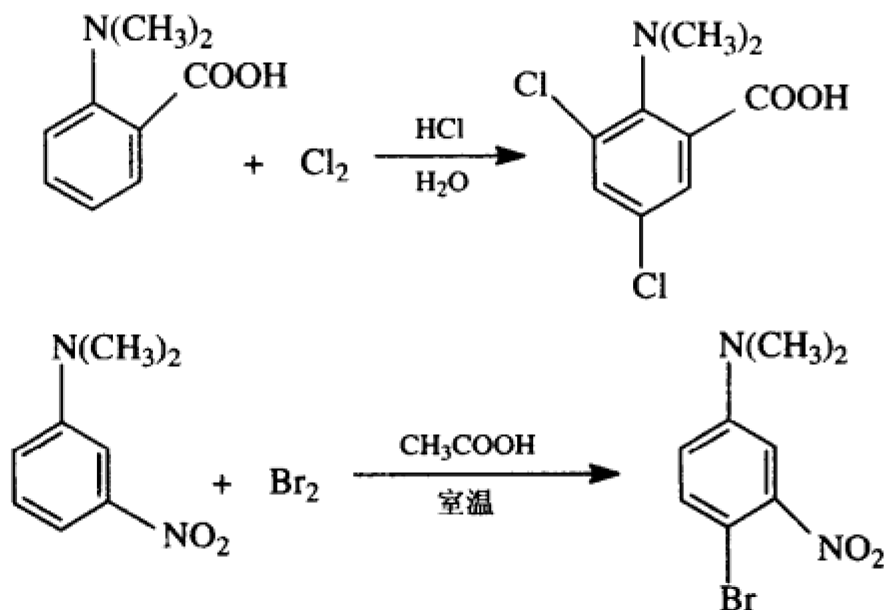
5. 芳环上的取代　芳环上的氨基与羟基一样，对芳环上的亲电取代反应具有较强的致活作用，因此，芳胺的芳环上很易发生亲电取代反应。

（1）卤代反应　苯胺与溴水反应立即生成2,4,6-三溴苯胺：

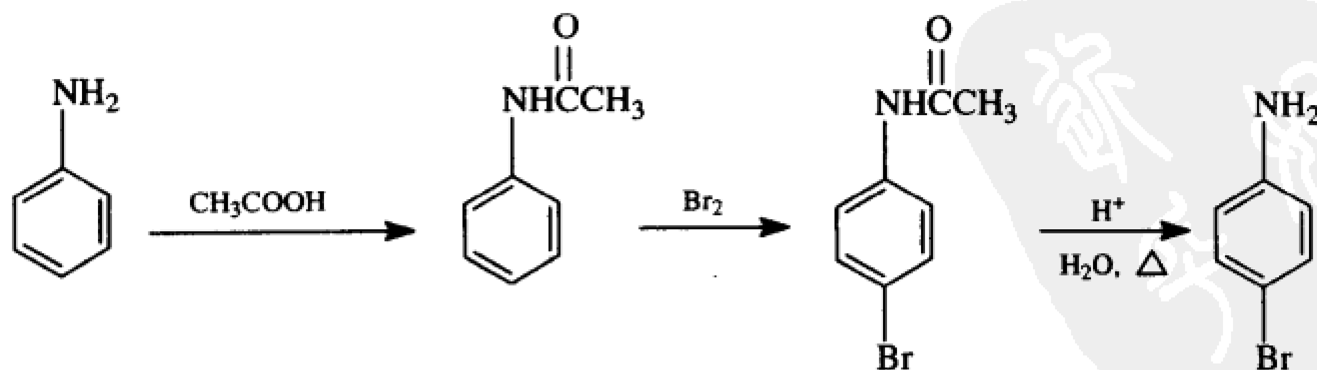



该反应能定量完成，得到不溶于水的白色沉淀，可用于定性与定量分析。

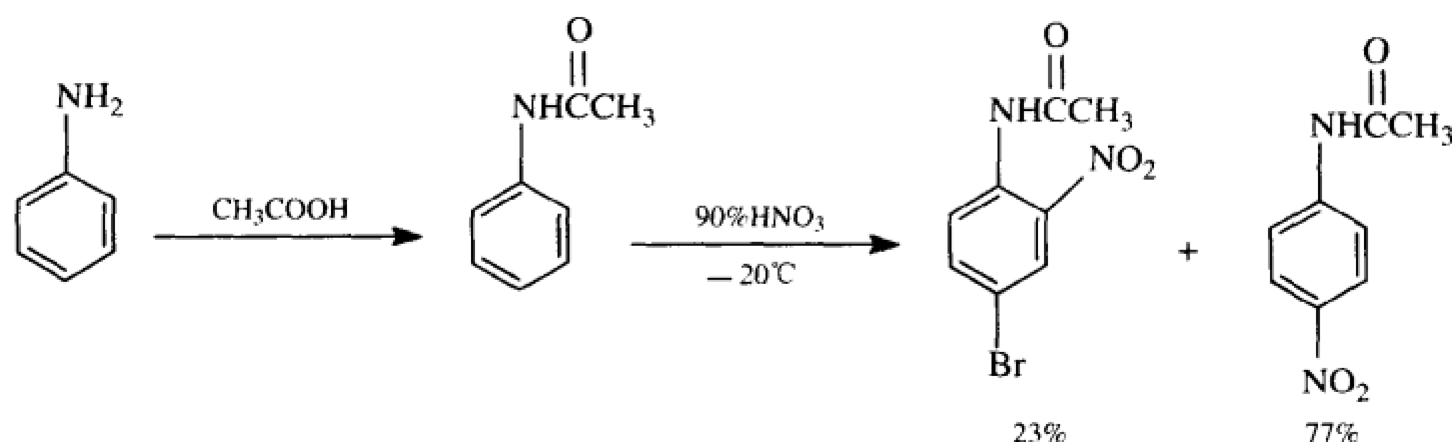
即使苯环上有致钝基团时，仍较容易发生取代反应：




氨基被酰化之后，对环的致活作用减弱了，可以得到一卤代产物：

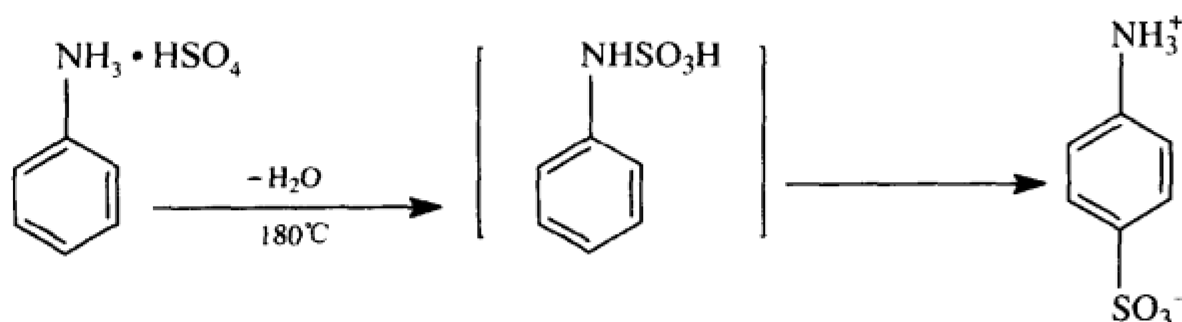



（2）硝化反应　芳伯胺易被氧化。将苯胺直接与硝酸作用可能引起爆炸性氧化分解。所以要先酰化后再硝化：



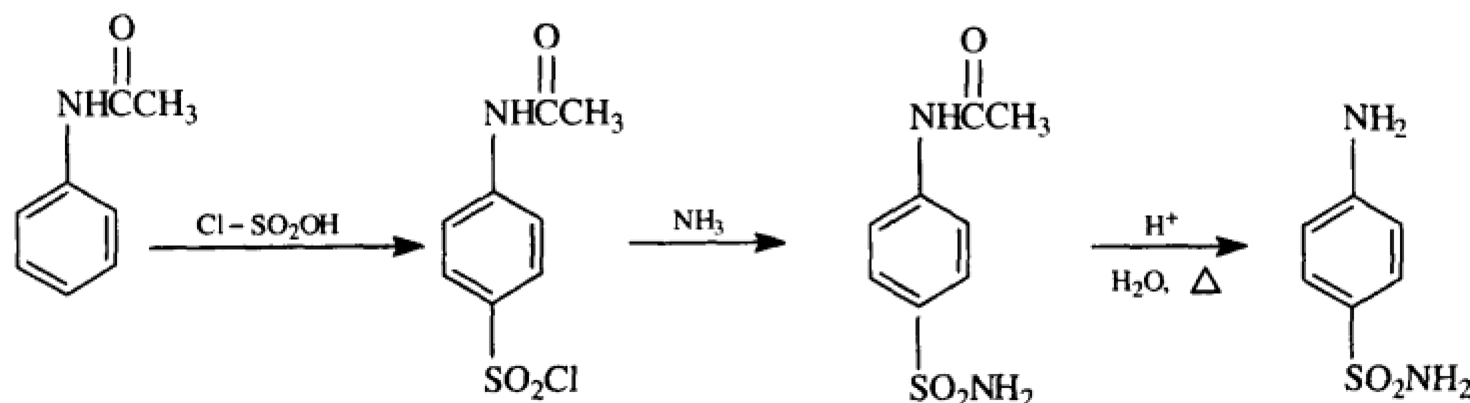

倘若使用硝酸与乙酐作用后生成的硝乙酐（$CH_3COONO_2$）作酰化剂（详见十四章二）在20℃反应，可使邻位硝化为主产物。

（3）磺化反应　苯胺与浓硫酸作用成盐后在180℃加热脱水，生成不稳定的苯胺磺酸，然后很快重排成对氨基苯磺酸：



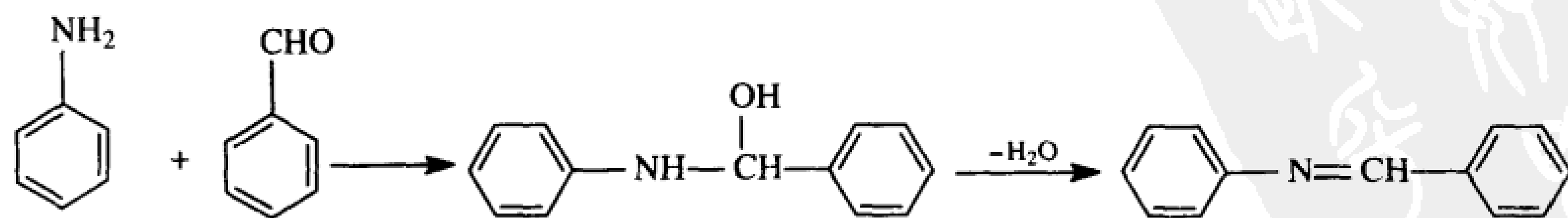

它兼有酸、碱两种官能团，因此以内盐形式存在。内盐是两性离子、熔点高、水溶度小。

对氨基苯磺酰胺是最简单的磺胺类药物，也是其它磺胺药物的母体，其合成过程大致为：



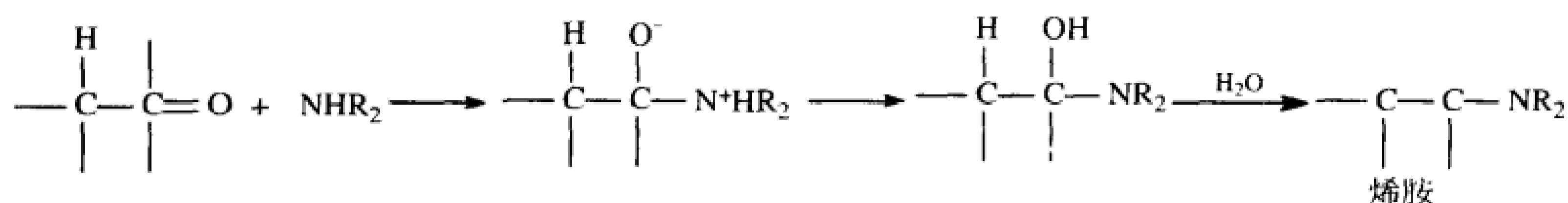

在氨解时以其它胺类代替 $NH_3$ 就得到各种磺胺药物。

6. 其它反应　芳胺可以与芳香醛缩合生成含 C=N 键化合物，称为西佛碱（Schiff's base）。这是氮原子为亲核中心对羰基的亲核加成反应。

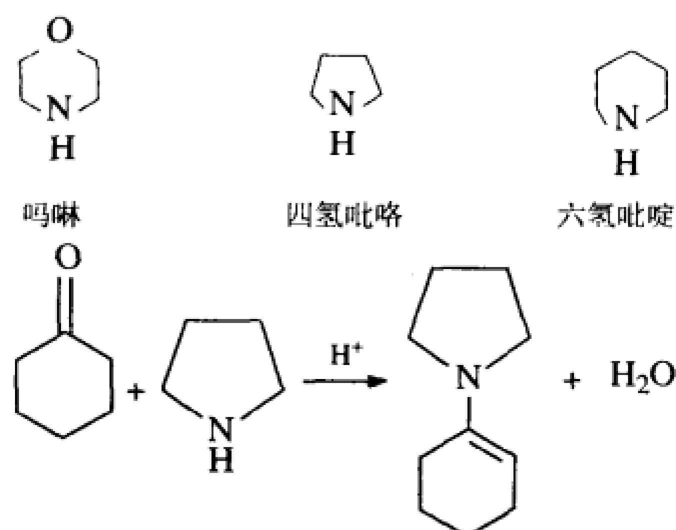



西佛碱水解又可得原胺和醛，所以可以利用来保护氨基和醛基。

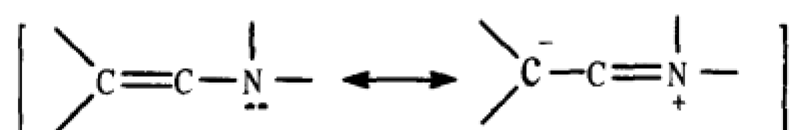
当一个仲胺与一个有 α-氢的醛、酮反应时，因加成产物的氮上已无可消除的氢原子，则不能形成西佛碱，而是以另一种方式失水，生成叫做烯胺的产物：



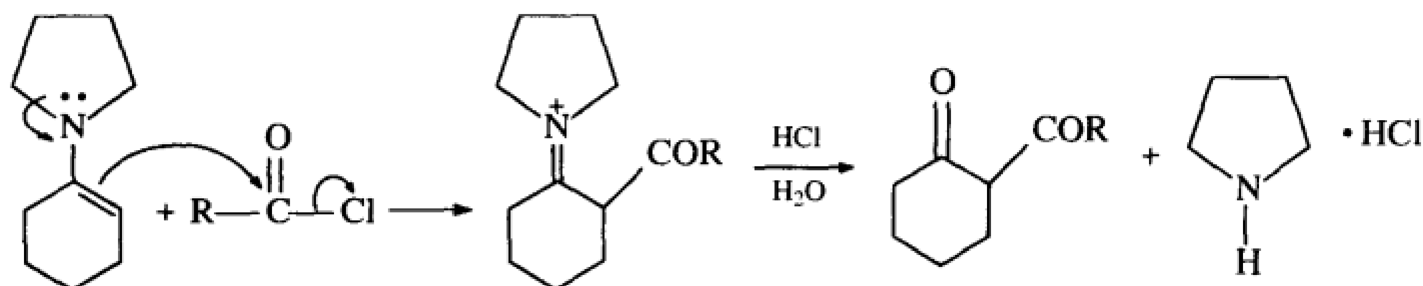

在制备烯胺时，加一个强脱水剂，可以使反应进行得很完全。常用的仲胺是一些环状胺，如六氢吡啶、四氢吡咯、吗啉等。



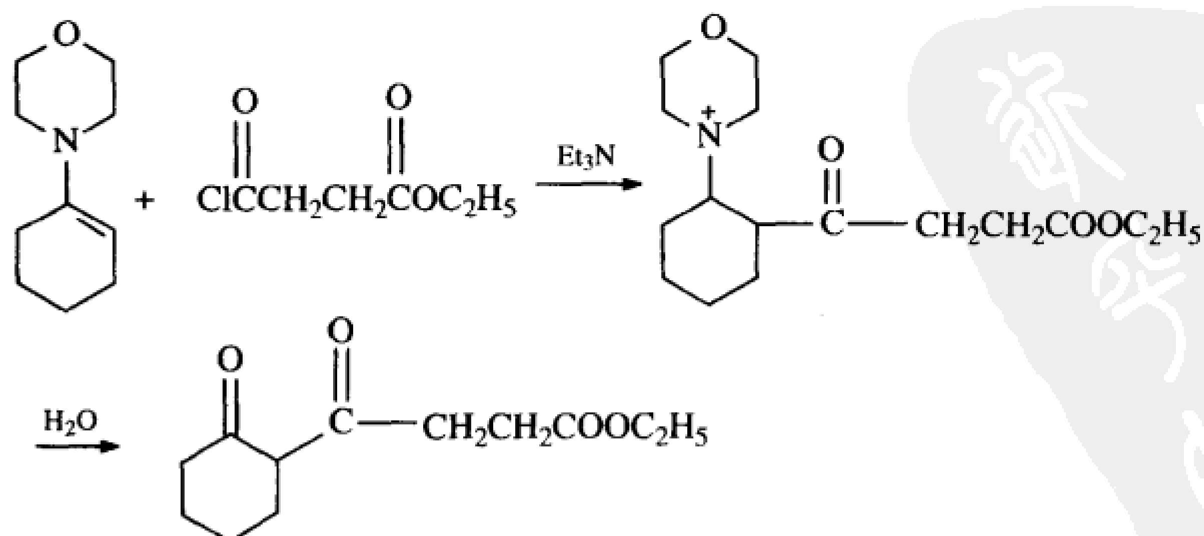

烯胺可以看成是一个“氮烯醇式”。与烯醇负离子类似，有二个可以反应的位置，一是在碳上，另一个是在氮上：



因此，形成烯胺之后，原羰基的 $\alpha$-碳原子可作为亲核部位，与酰卤或卤烷等发生酰基化或烃基化反应，其反应过程以酰化为例，表示如下：



反应实例如下：



伯胺与氯仿和碱作用可得异腈（又称胩）：

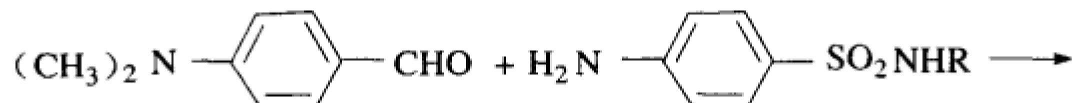


脂肪和芳香伯胺均有此反应。生成的异腈具有特殊臭味，很易察觉，可用于鉴别伯胺。

异腈有毒，可水解破坏之：



练习题 13.10 (1) 二甲胺基苯甲醛与磺胺类药物可很灵敏地显示黄色。试写出其反应产物：

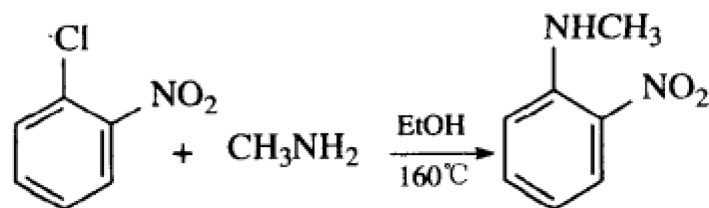


(2) 有一液体，疑为氯仿，试用一简单方法证明之。

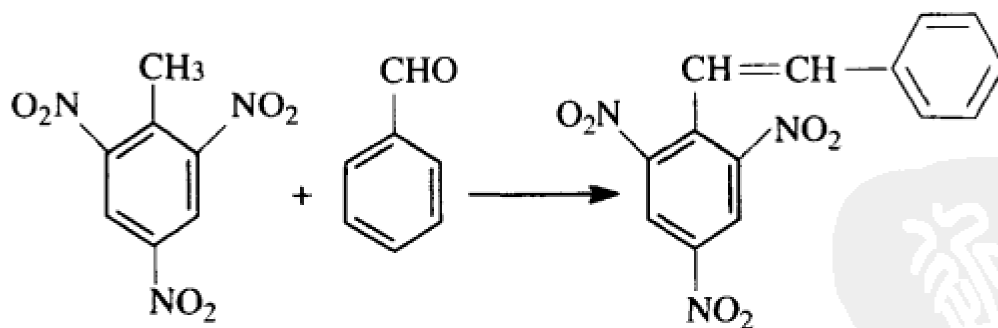
**（四）胺的制备**

1. 氨或胺的烃基化 氨与脂肪族的卤烃可以反应生成胺，往往得到的是各种胺的混合物，分离提纯有一定的困难，因而，这一方法的用途有限。

氨与芳卤烃的反应，因卤素原子与芳环的共轭作用，卤素很难被取代，因而需要高温高压的条件才能发生反应。但当卤素的邻、对位有强的吸电子基团（如硝基）存在时，亲核试剂对芳卤烃的亲核取代反应变得容易了。如：

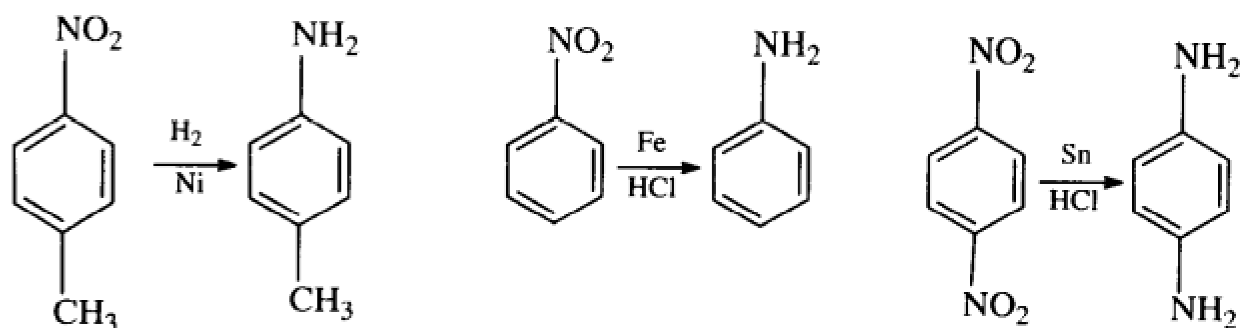


练习题 13.11 2,4,6-三硝基甲苯能与苯甲醛发生缩合反应

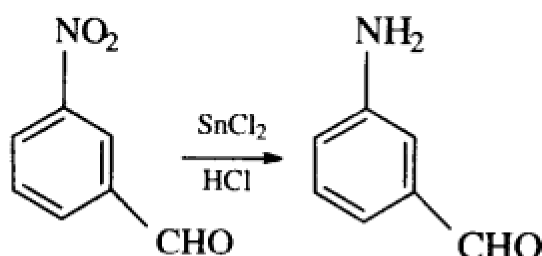


指出这是何种类型的反应，并说明 2,4,6-三硝基甲苯为什么能发生这个反应。

2. 硝基化合物的还原 苯及其衍生物可以通过硝化反应得到芳香硝基化合物，经还原后得到芳香胺。此法对制备芳香伯胺特别重要。将硝基苯还原成苯胺常用的方法是金属加酸，金属可用铁、锌、锡。工业上曾大量应用的是最便宜的铁粉加盐酸，但产生大量铁泥不易处理，因此现已逐渐少用，而代之以催化氢化。而实验室中则常用锡和盐酸：

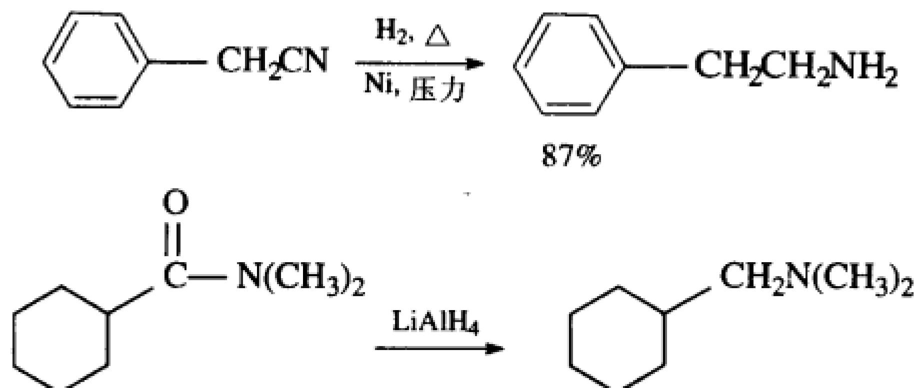



采用氯化亚锡，则可避免环上的醛基被还原：




酸碱条件及选择性还原条件见硝基化合物部分。

3．腈和酰胺的还原 腈和酰胺这两类化合物在还原之后都得到胺。还原方法可用催化氢化或化学试剂还原。化学试剂还原最常用的是四氢锂铝。



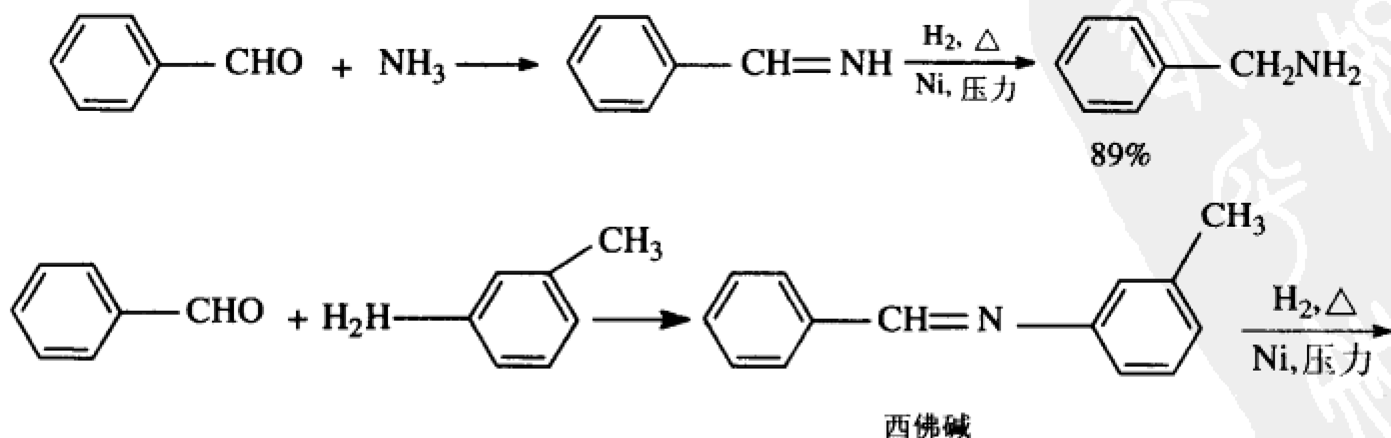

腈的还原可得到伯胺，而酰胺依其氮原子上的取代情况不同可分别被还原成伯胺、仲胺和叔胺。

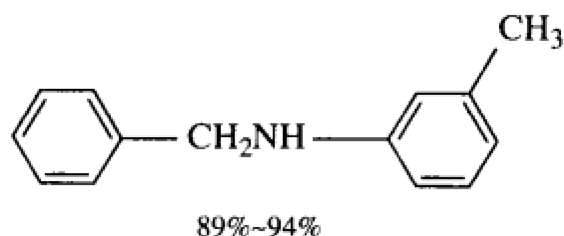
腈的还原为从卤烃或烯烃制备伯胺提供了一条切实可行的路线。如：



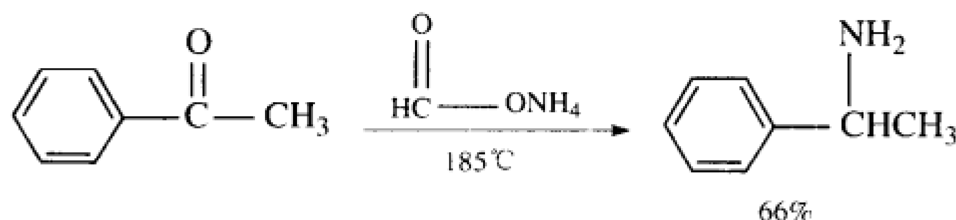

另外，肟的还原也可以得到伯胺。

4．还原氨化 醛或酮先与氨或胺反应后，再用催化氢化或化学还原剂还原，则可得到相应的伯、仲、叔胺。这种制备胺的方法称为还原氨化。如：



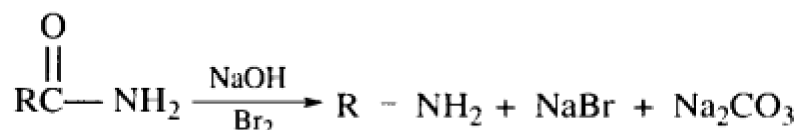



用甲酸铵在高温下与醛或酮反应可得伯胺，称为刘卡特（Leuckart）反应，如：



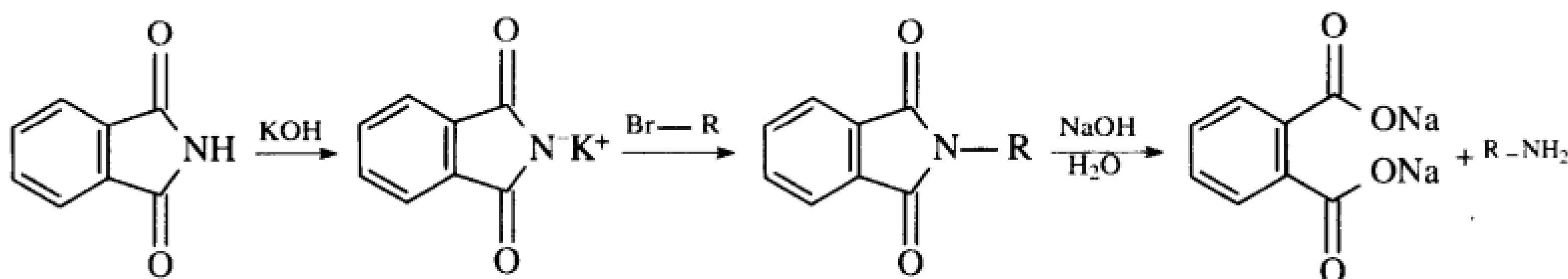

在反应中，甲酸铵提供氨，同时作为还原剂。

5. 霍夫曼降解　伯胺可以通过霍夫曼降解获得，将酰胺用次卤酸钠处理，可失去羰基，生成伯胺。

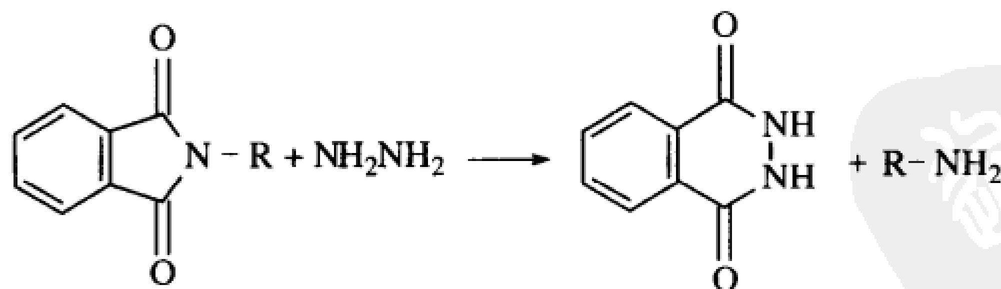



此反应在第十二章二已作过详细讨论

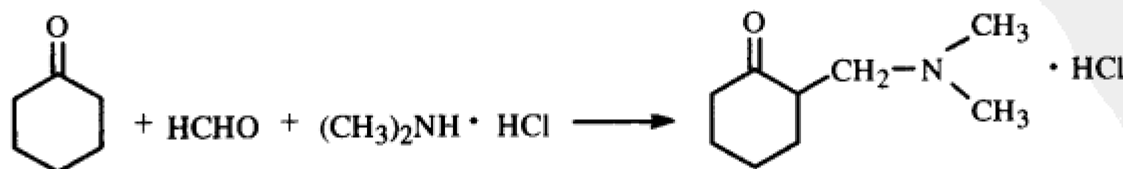
6. 加布瑞尔合成法　加布瑞尔（Gabriel）合成法是制备纯净伯胺的一种方法。用邻苯二甲酰亚胺与卤代烷进行烷基化后，再进行水解从而得到较纯净的伯胺：



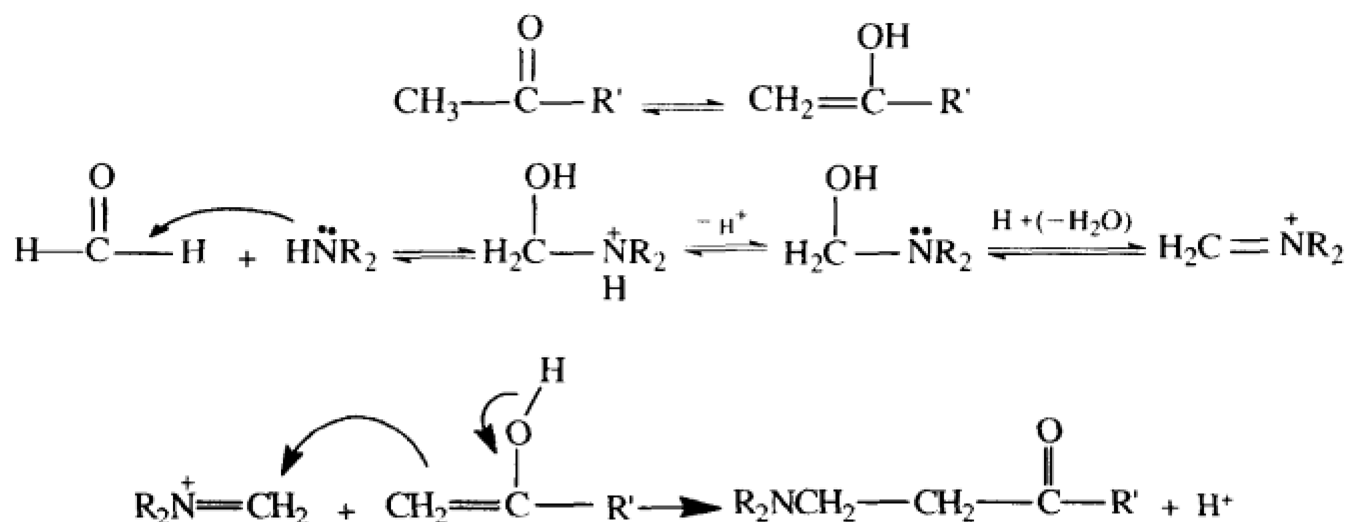

酰亚胺中氮原子上的氢，由于受到两个羰基的影响，具有酸性，可以与强碱成盐，含有负电荷的氮原子是一个好的亲核试剂，与卤代烷发生亲核取代。N-烃基化产物的水解需较强烈的条件，现多用肼解代替。




7. 曼尼希反应　含有 $\alpha$-氢的酮与甲醛及一个胺反应，可以在酮的 $\alpha$ 位引入一个氨甲基。这个反应称曼尼希（Mannich）反应，又称胺甲基化反应：



利用这个反应，可以从一个较小的胺制备一个较复杂的胺。反应可在水、醇溶液中进行，可用三聚或多聚甲醛及甲醛溶液。胺一般用仲胺的盐酸盐。反应在酸性条件下进行，大致过程为：



生成的产物一般以盐的形式存在，因此，经常称此类产物为曼尼希碱。

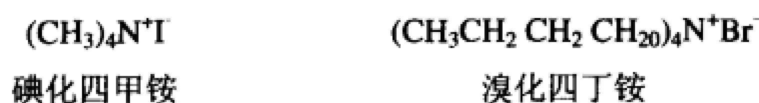
> 练习题 13.12　如何由正溴丁烷合成：（1）正戊胺；（2）正丙胺；（3）2-丁胺；（4）*N*-甲基正丁胺

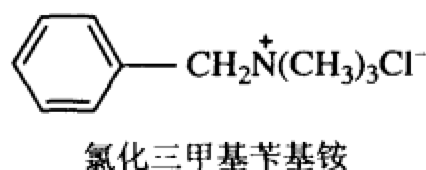
**（五）季铵盐和季铵碱**

1．季铵盐叔胺进一步与卤代烷反应就可生成季铵盐。

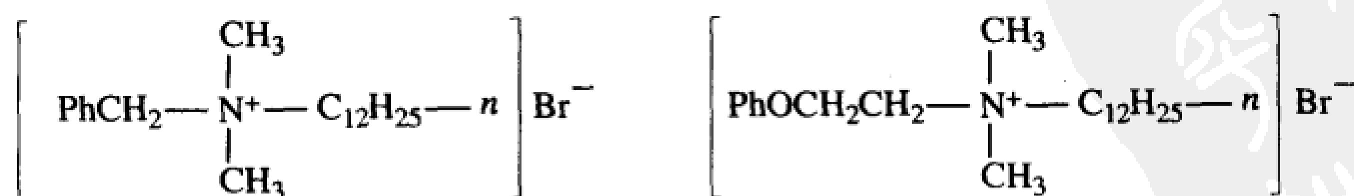


季铵盐的命名是按无机盐命名的方式，即“负离子”化“正离子”。如：





具有长碳链的季铵盐都有表面活性作用，常用做阳离子表面活性剂。这些表面活性剂又具有杀菌消毒作用，如：



季铵盐与铵盐相似，是离子型化合物。一般为白色结晶，易溶于水，不溶于乙醚等非极性

有机溶剂，熔点较高，在受强热时会分解为叔胺和卤代烷。

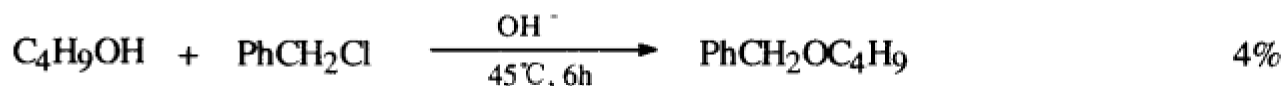
季铵盐的表面活性作用，使其可以被用来作为相转移催化反应的催化剂。常用的有溴化四丁铵（TBAB），氯化甲基苄基铵（TEBA）等。应用相转移催化反应，可以解决很多非均相反应中存在的某些问题。

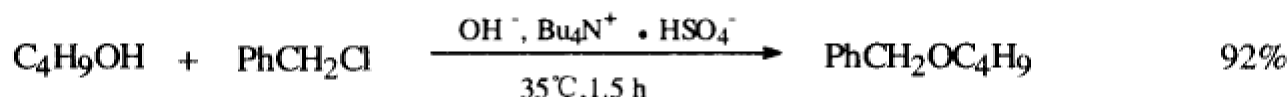
以 $Q^+X^-$ 代表相转移催化剂，其中 $Q^+$ 表示季铵离子，其催化过程简述如下：





可见，$Q^+$ 起着运送负离子的作用。在水相中由催化剂与 NaCN 生成 $Q^+CN^-$，由于 $Q^+$ 的表面活性作用，可使 $Q^+CN^-$ 进入有机相与 RX 发生反应。同时又使 $Q^+X^-$ 再生，进入水相。这样只需少量 $Q^+X^-$，穿越两相之间，就可以催化反应不断进行，故称之为相转移催化剂。采用这种合成方法，可使反应速度加快，操作简便，收率高。例如：



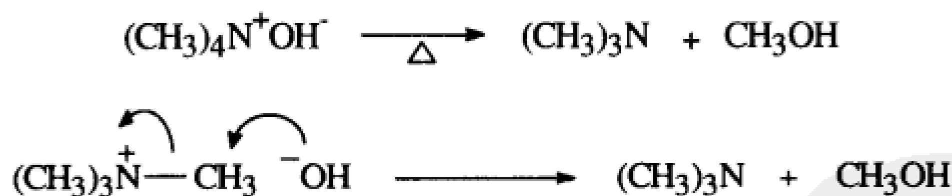


2. 季铵碱 将季铵盐与氢氧化银作用，就得到季铵离子的氢氧化物——季铵碱，如：

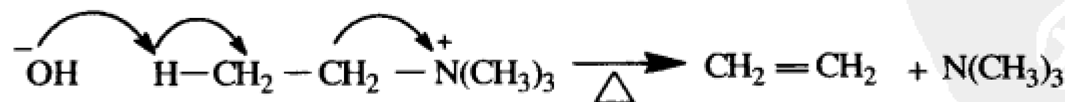


大量制备季铵碱，可用强碱性离子交换树脂与季铵盐作用，但一般难以制成固体，而是用其溶液。

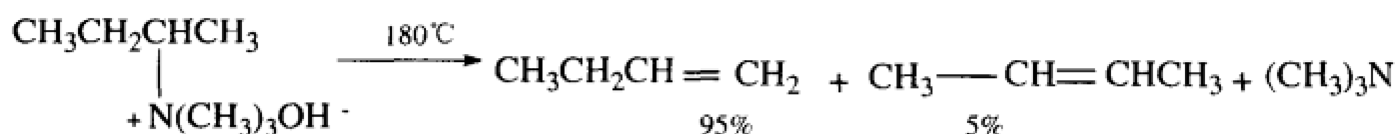
季铵碱是强碱，其碱性强度与氢氧化钠相当。季铵碱受热时易发生分解。这可以看作是一个 $OH^-$ 作为亲核试剂的 $S_N2$ 反应。如：



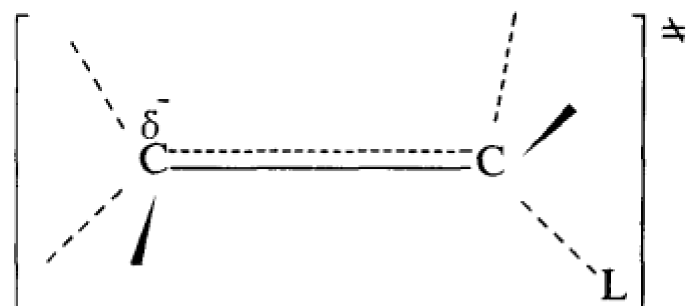
而当季铵碱中氮的 $\beta$ 位有氢原子时，则羟基负离子可进攻并夺取 $\beta$ 氢，同时碳氮键断裂，发生消除反应，称为霍夫曼（Hofmann）消除。



当季铵碱中有两种或两种以上不同的 $\beta$-氢原子时，在加热时可生成几种烯烃。实践证明，在这一条件下，反应的主产物是双键上较少取代基的烯烃，这一规律称为霍夫曼规则。反应按 $E_2$ 历程进行。

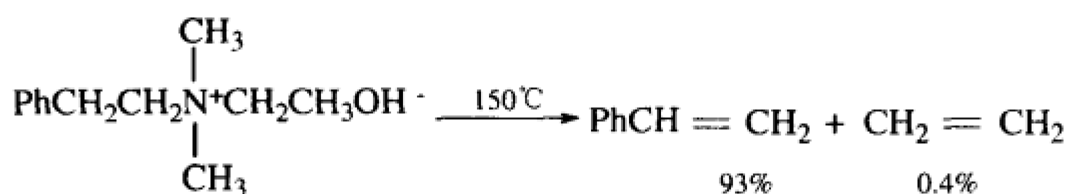


此反应遵守霍夫曼规则的解释如下：季胺碱的消除反应按 $E_2$ 机理进行，但由于三甲基氨基不是一个好的离去基团，而它的 $\beta$-H 受其强的吸电子作用酸性较大，因此在强碱作用下 $\beta$ 位 C-H 键断裂的程度比 C-N 的大，使过渡态具有部分碳负离子的特征。



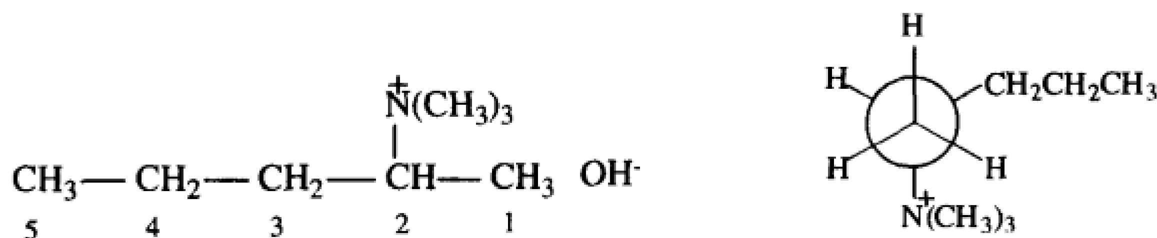
由此可见，$\beta$-碳原子上连有给电子的烷基时，使过渡态不稳定，连在这个 $\beta$-碳上的氢就不容易被消去，导致产生符合霍夫曼消除规则的产物。

但如果 $\beta$-碳上有可产生吸电子共轭作用的基团，如苯基、乙烯基、羰基等，则 $\beta$-碳上氢的酸性较强，易消除，从而得到与霍夫曼规则预期不同的主产物。如：

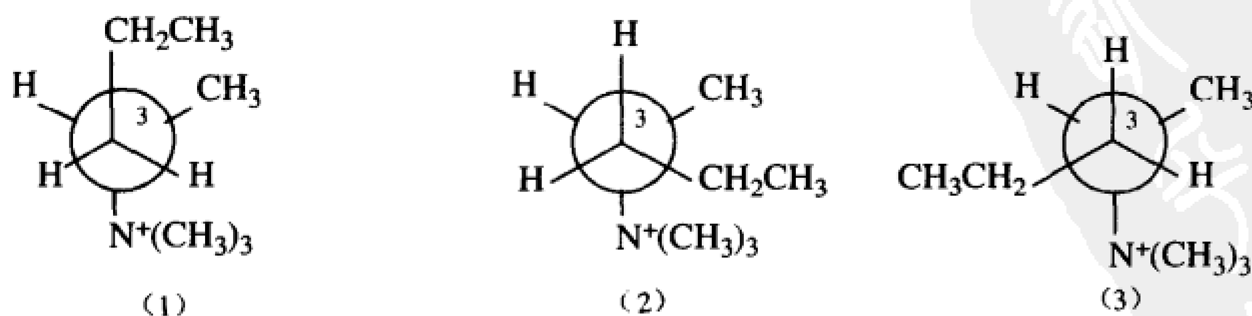


再从 E2 消除的立体化学考虑，亦有利于产生双键上连有较少烷基的烯烃。$E_2$ 消除反应要求被消除的氢离去基团处于反式共平面的位置。

如下面左边这个化合物分子中有二个 $\beta$-碳原子 $C_1$ 和 $C_3$，如围绕 $C_1$ 和 $C_2$ 间的 σ 键



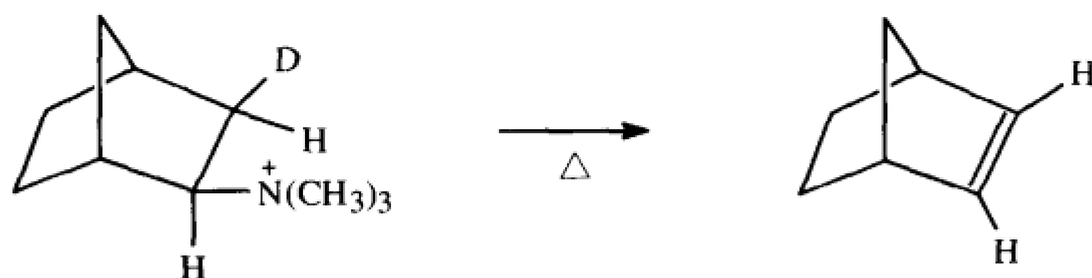
旋转，其优势构象为右边的式子，$C_1$ 上的三个氢，都有可能与 $N^+(CH_3)_3$ 处于反式共平面，容易发生消除反应。而围绕 $C_2$ 和 $C_3$ 间 σ 键旋转，可以有下列三种交叉式构象：



其中最稳定的构象是（1），但此构象没有与处于反式共平面的氢原子，不易发生消除。在构象（2）和（3）中虽有与 $N^+(CH_3)_3$ 处于反式共平面的氢原子，但是这两种构象都有大基

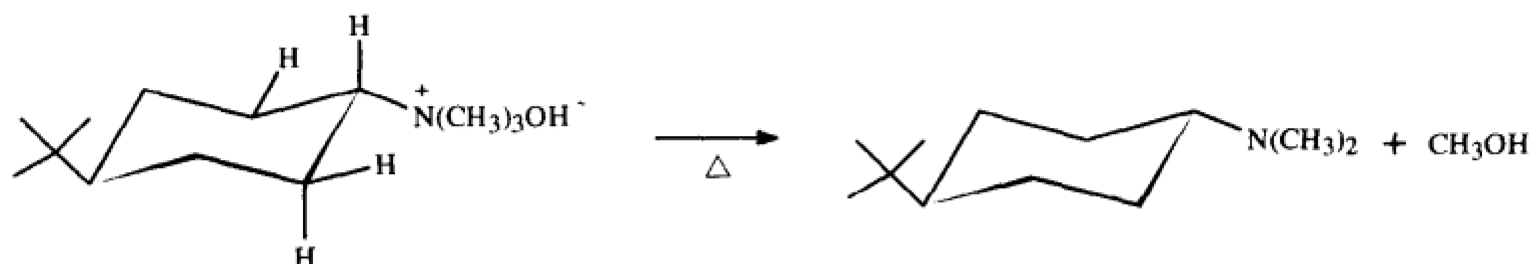
团间的排斥，能量高不稳定而较少存在，因此也很难有消除发生。立体因素影响的结果亦是在 $C_1$ 上易脱去氢原子，生成 1-戊烯，这也正是霍夫曼规则预期的产物。

在个别情况下，季铵碱也可能发生顺式消除。如：



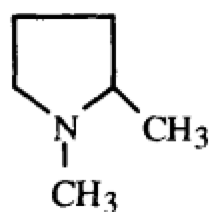
顺式消除产物

$E_2$ 消除中，反式消除的要求是相当严格的，除个别情况下能发生顺式消除外，当离去基团的反式共平面的位置上没有可提供消除的氢原子时，就不发生消除反应而是发生取代反应。如：

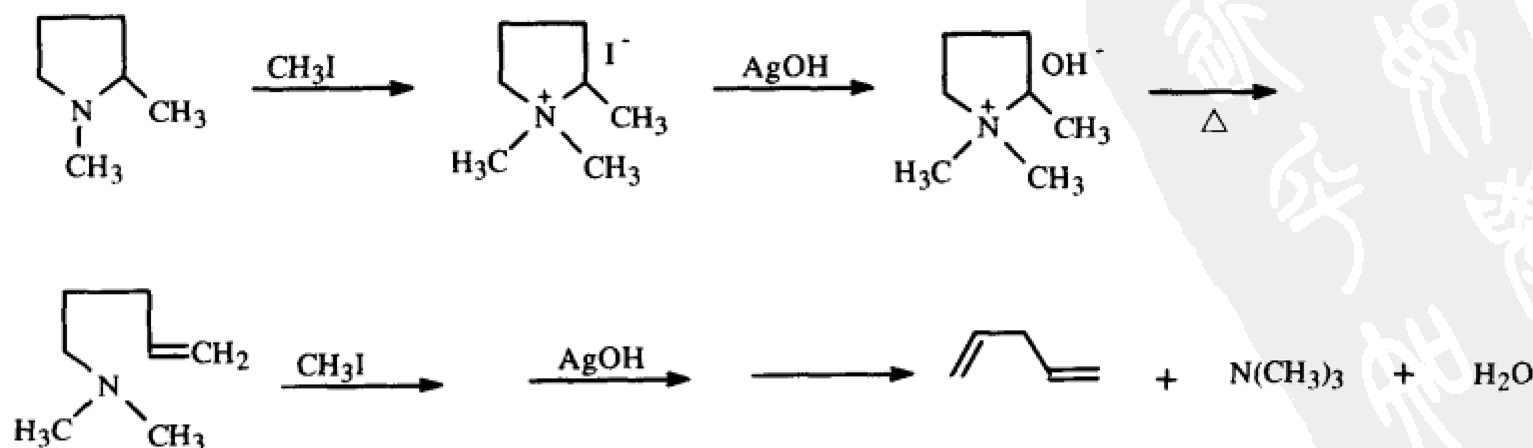


此化合物中，由于庞大的叔丁基的影响，只能保持叔丁基在横键，从而 $N^+(CH_3)_3$ 也在横键上，在此构象中，两个 β-碳上都没有与 $N^+(CH_3)_3$ 处于反式共平面的氢原子，因此受热时发生了取代反应。

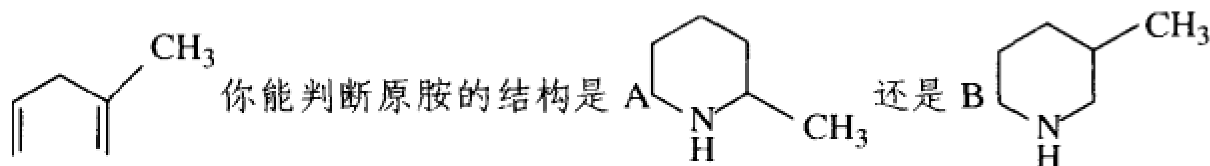
季铵碱的霍夫曼消除可用于测定某些胺的结构。例如：某胺分子式为 $C_6H_{13}N$，制成季铵盐时，只消耗 1mol 碘甲烷，经两次霍夫曼消除，生成 1,4-戊二烯和三甲胺，则原胺可能结构为：



反应式为：



练习题 13.13 如果一个胺经两次彻底甲基化，转变成季胺碱又消除的过程得到化合物




## 三、重氮化合物和偶氮化合物

**（一）芳香重氮盐**

芳香伯胺经低温下与亚硝酸反应即得芳香重氮盐，重氮盐是离子型化合物，溶于水，在干燥时很不稳定，因此都不能把重氮盐分离出来。在重氮正离子中，C—N—N 键是直线型的，芳环与重氮基中的 π 键有共轭作用。见图 13-7。

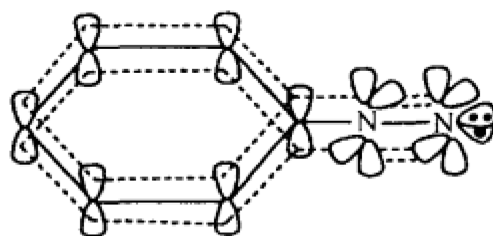
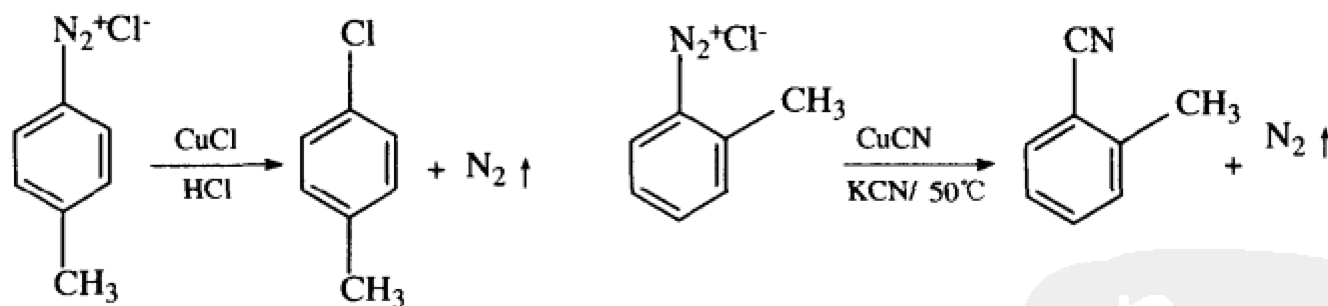


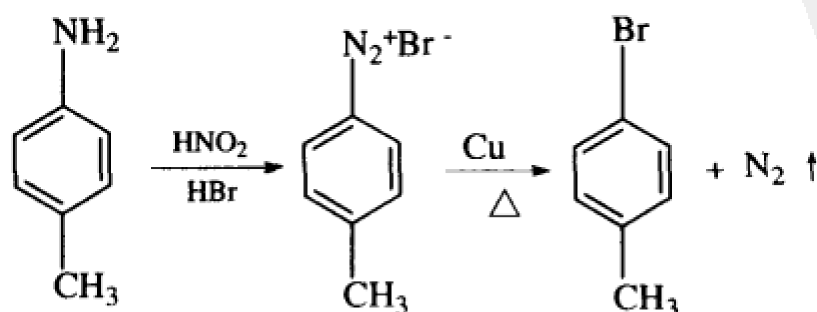

**图 13-7　苯重氮离子的结构**

重氮盐在合成上的用途很广，其主要发生两类反应，一类是放出氮气的取代反应；另一类是不放氮的还原反应和偶合反应。

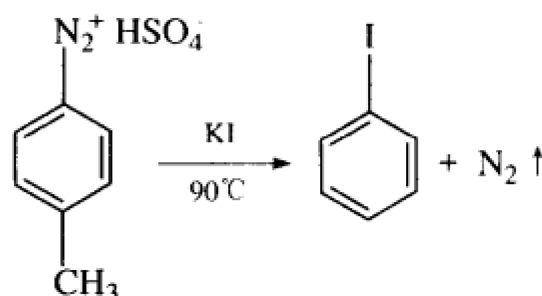
1. 被卤素或氰基取代　重氮盐在氯化亚铜或溴化亚铜或氰化亚铜盐的存在下能分解生成相应的卤代芳烃或氰代芳烃。反应中亚铜盐的存在对重氮盐的分解有催化作用。



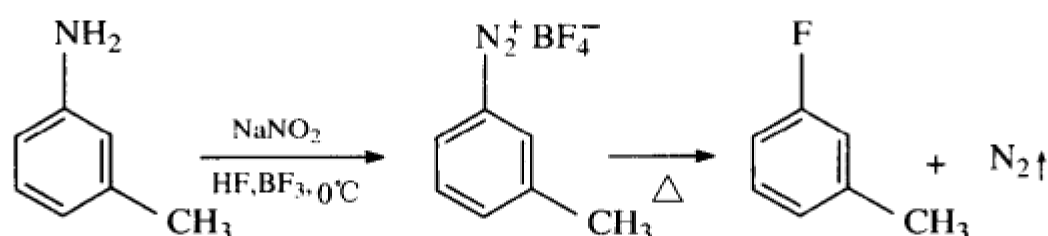

此反应被称为桑德迈尔（Sandmeyer）反应。盖特曼（Gatterman）对此反应做了改进，用铜粉代替 CuX，可使操作简化，但收率较低。



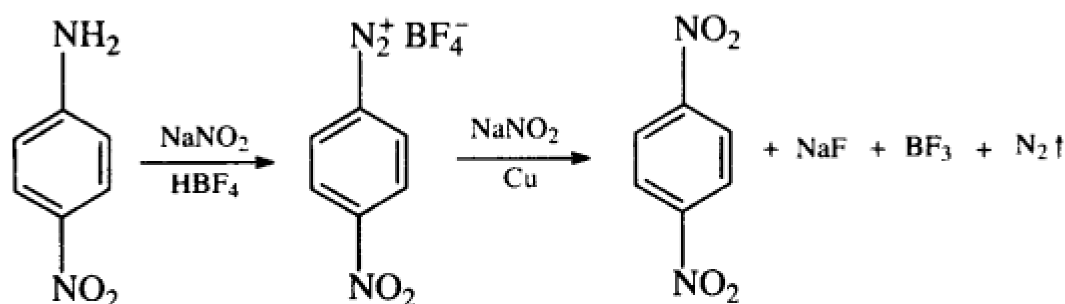
碘代反应要容易得多，重氮盐与 KI 共热，即可得到较好收率的碘化物：



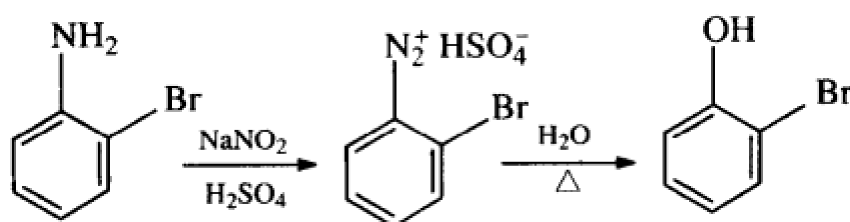

若要在芳环上引入氟，需先制成氟硼酸重氮盐，其稳定性较高，可以自溶液中分离出来。小心加热使其分解，即得芳香氟代物。该法称席曼（Schiemann）反应。如：




2. 被硝基取代　重氮离子的氟硼酸盐在铜粉存在下与亚硝酸钠溶液反应，则重氮基被硝基取代。例如用一般方法难以制取的对二硝基苯可用此法制取。



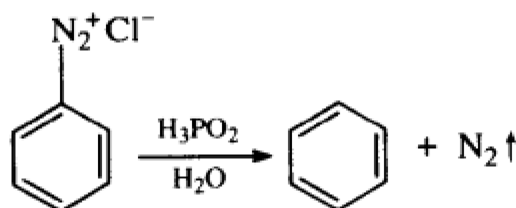

3. 被羟基取代　硫酸氢重氮盐受热分解成芳基正离子与水作用，生成酚类：



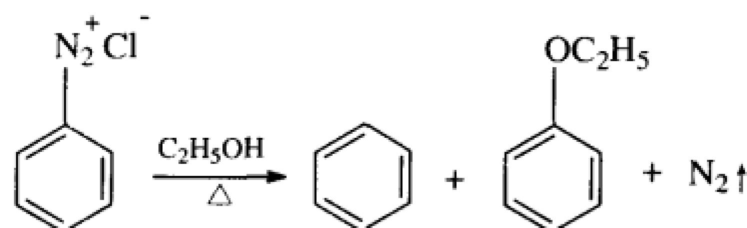

该反应若用盐酸盐或氢溴酸盐，由于 $Cl^-$或 $Br^-$有较强的亲核性，与芳基正离子结合，产生副产物。而使用硫酸氢盐，由于 $HSO_4^-$亲核性较水弱，可主要得到酚类产物。

水解生成酚时，强酸性条件是必需的，因为若在中性条件下，生成的酚会与未反应的重氮盐发生偶合生成偶氮类化合物。

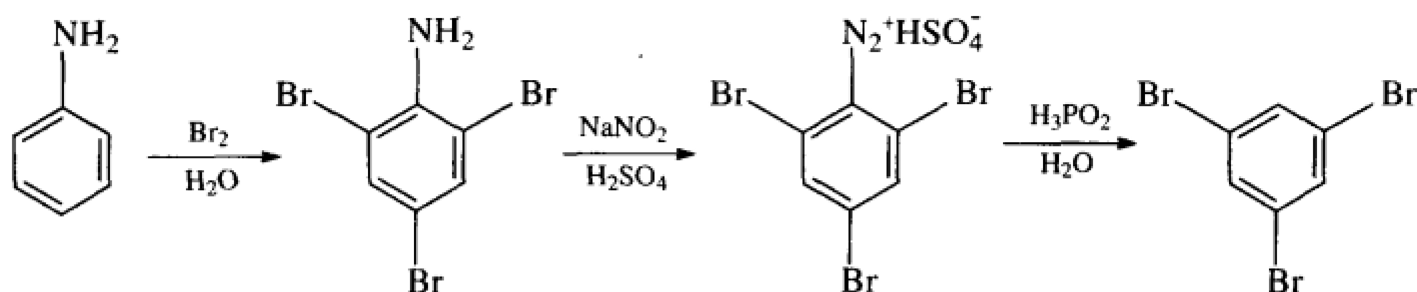
4. 被氢原子取代　芳香重氮盐若在次磷酸水溶液中反应，则重氮基可被氢取代。




将重氮盐与乙醇作用，也会得到这个结果，但同时会伴有醚类副产物生成。



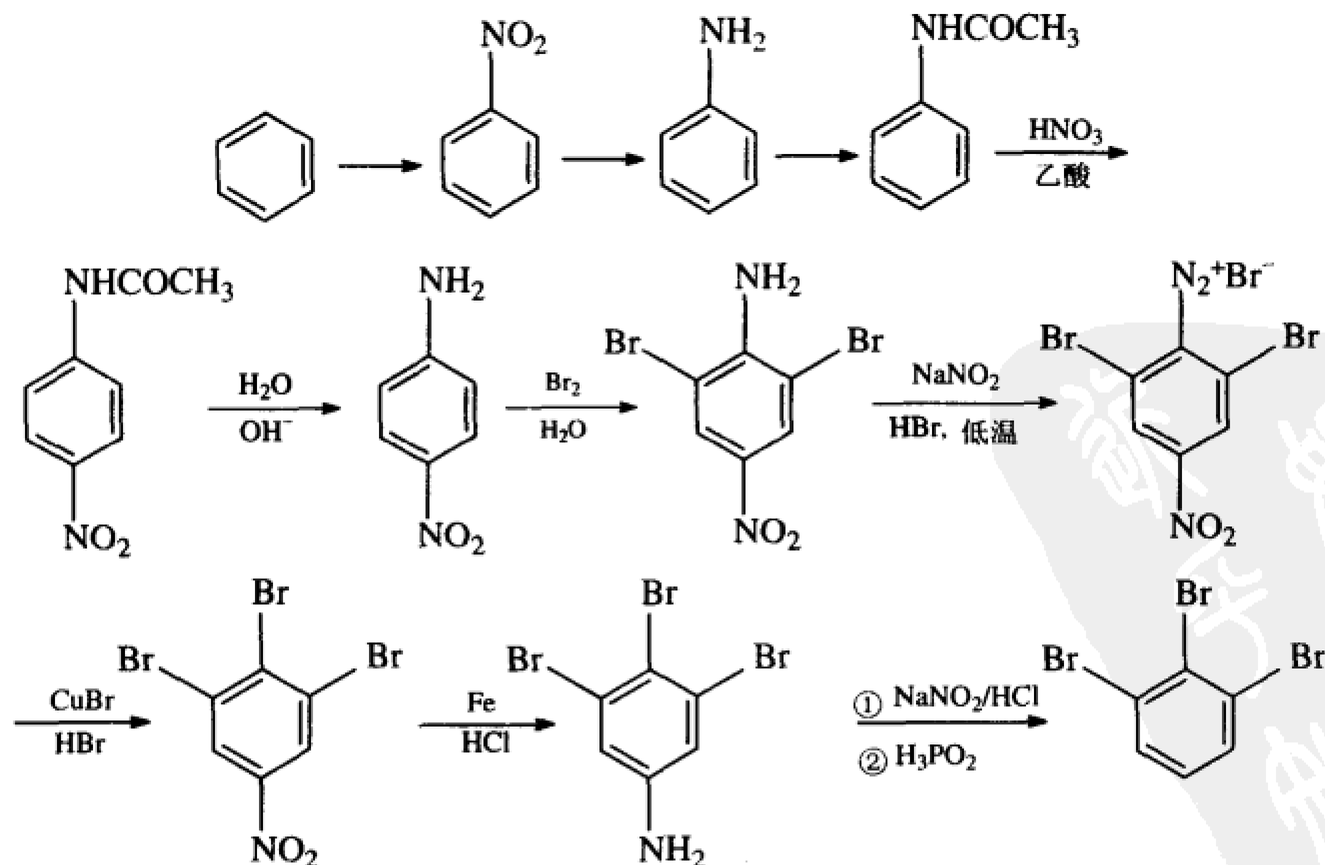

这个反应巧妙地加以利用，可得到按直接取代得不到的产物。例如：1,3,5-三溴苯的合成：



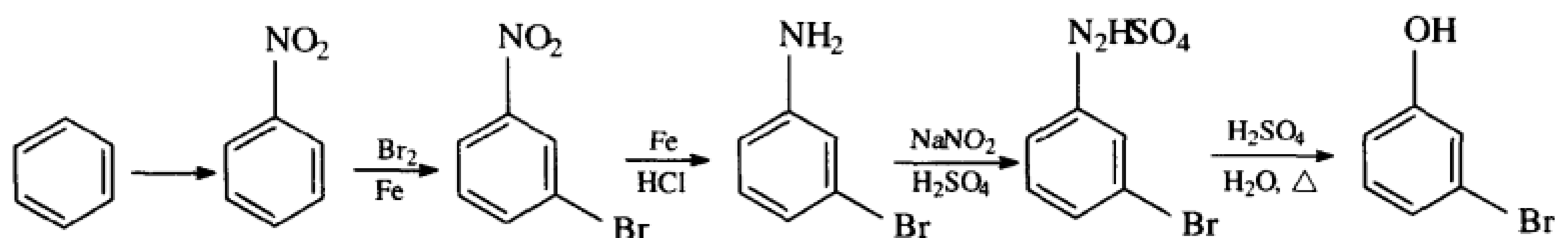

练习题 13.14 （1）怎样从甲苯制备间溴甲苯？（2）怎样从甲苯制备间甲基苯甲酸？

5. 重氮盐的取代反应在合成上的应用　在苯环上引入氨基后，利用氨基的活化作用和邻对位定位作用，可以在芳环的其它位置上进行各种亲电取代反应。而后氨基又可通过形成重氮盐而转变成其它基团。这样的一系列反应在芳香化合物的合成中是很有意义的。例如 1,2,3-三溴苯的制备：

1,2,3-三溴苯不可能用直接溴化的方法得到。可以考虑在苯环上引入氨基，氨基的引入既可以使其两个邻位易发生溴代，而其本身又可通过形成重氮盐而被溴取代。问题是其对位在溴代前要采取措施阻挡溴原子进入，而这一点，也可以通过最后转变为重氮盐的一系列反应而达到。



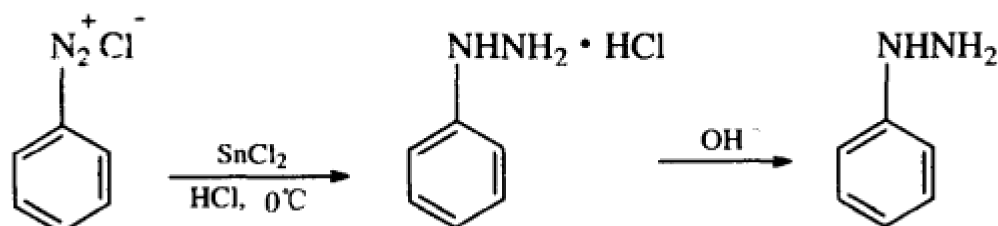
又如由苯合成间溴苯酚：




这里应用了硝基的间位定位作用。

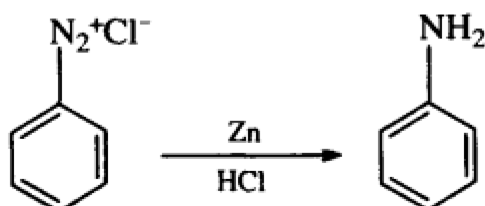
练习题 13.15 由苯合成（1）间二溴苯；（2）间溴碘苯。

6．还原反应 芳香重氮盐在还原剂的作用下，其重氮基可被还原成肼。这是实验室及工业生产苯肼的方法。常用的还原剂为氯化亚锡、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠等。

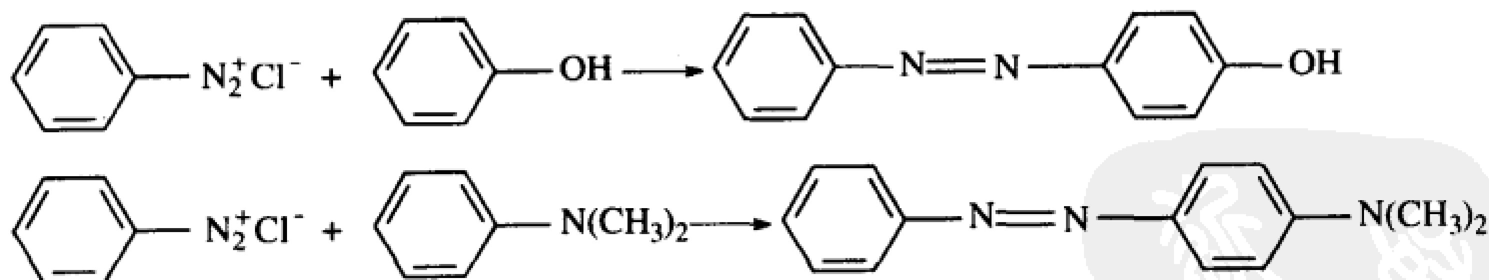



苯肼是常用的羰基试剂，也是医药工业中的重要原料。

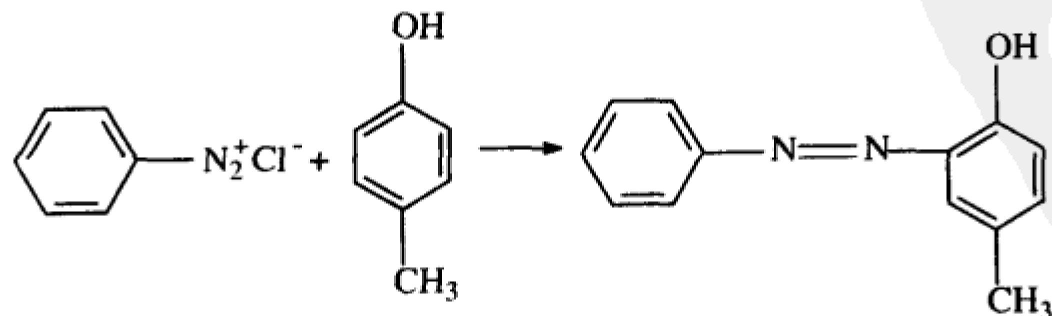
若以较强还原剂作用，重氮盐还可被还原成苯胺：




7．偶合反应 重氮盐可与酚或芳香胺发生偶合反应。在此类反应中，重氮盐是以 $Ar-N=N^+$ 的形式反应，这是一个弱的亲电试剂，可以与活泼的芳环发生亲电取代反应，生成偶氮化合物。如：




重氮基主要取代羟基（或氨基）的对位，如对位被占据，则取代在邻位。如：

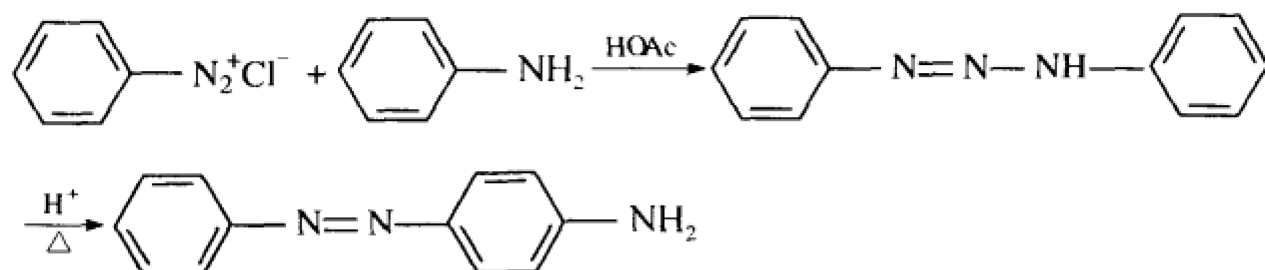


偶合反应需要适当的 pH 条件，酚或芳胺都是在碱性时活性较强，而重氮盐在碱性条件下可形成重氮酸盐，就不能进行偶合反应了。




因此，偶合反应的适宜 pH 条件是，芳胺为弱酸至中性（pH 5~7），酚为弱碱性（pH 8~9）。

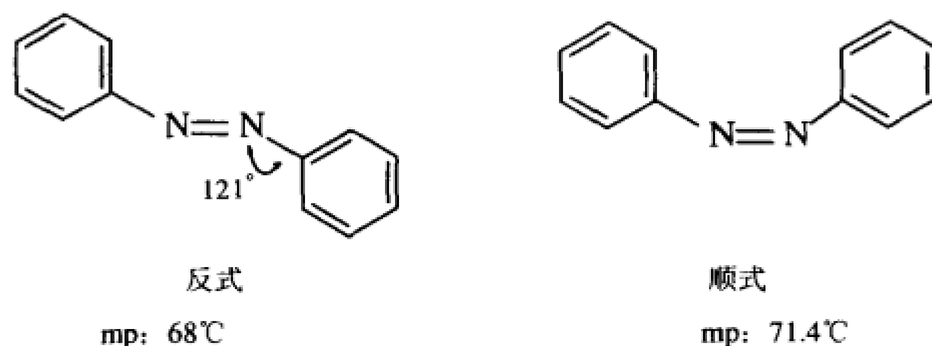
重氮盐如与芳伯胺或仲胺作用，则首先在胺的氮上发生取代，生成的偶氮氨基化合物可以重排成环上取代物：




偶氮化合物都有颜色，其中很多被用作染料或指示剂。

**（二）偶氮化合物**

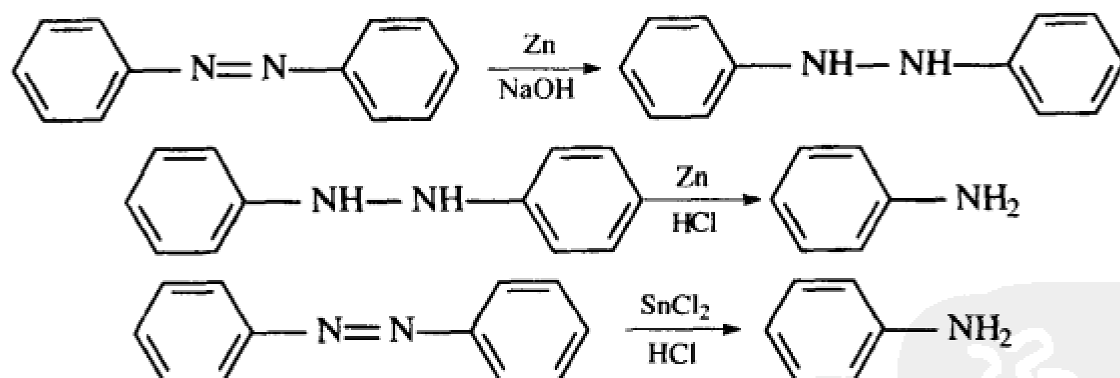
偶氮化合物分子中的氮原子是 $sp^2$ 杂化的，如同 C=C 一样，N=N 双键也存在顺反异构。如偶氮苯：




反式　　　　顺式

mp：68℃　　　　mp：71.4℃

偶氮苯在碱性条件下和碱性条件下与锌粉作用可被还原分别得到氢化偶氮苯和苯胺：




**（三）重氮甲烷**

重氮甲烷是最简单也是最重要的脂肪族重氮化合物。其结构如图 13-8 所示：

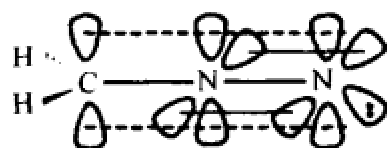
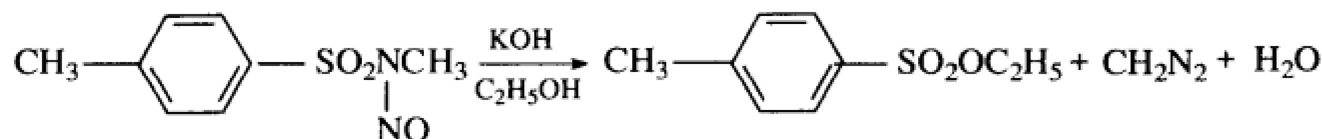



图 13-8　重氮甲烷的结构

这一结构，可用共振式表示为：



重氮甲烷是一个有毒气体（b.p.23℃），并具有爆炸性，因此制备及使用时要注意安全。它易溶于乙醚，故一般使用其乙醚溶液。实验室制备重氮甲烷的方法是用碱分解 N-亚硝基-N-甲基对甲基苯磺酰胺：

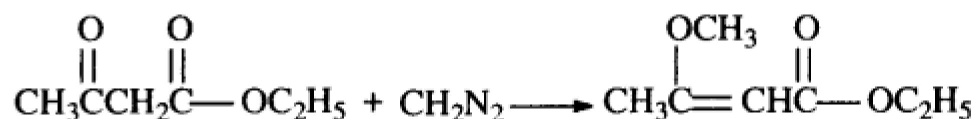


重氮甲烷是有机合成的重要试剂。其主要反应为：

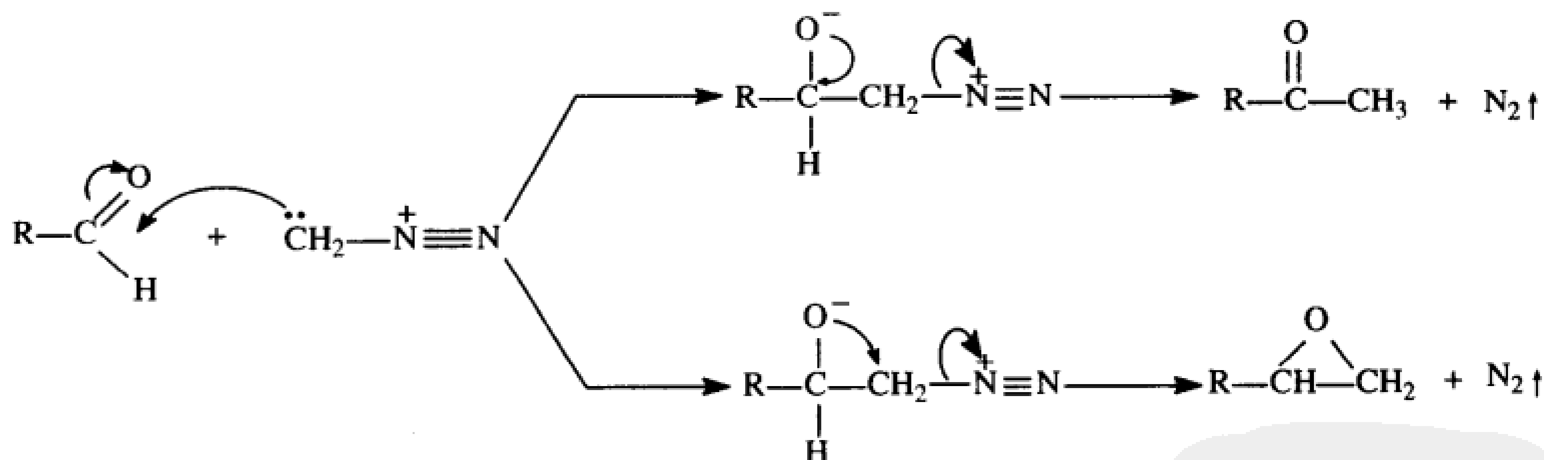
1．与有活泼氢的化合物反应　重氮甲烷是重要的甲基化试剂，可与酸、酚、$\beta$-二酮和 $\beta$-酮酯类化合物反应生成甲酯或甲醚。如：



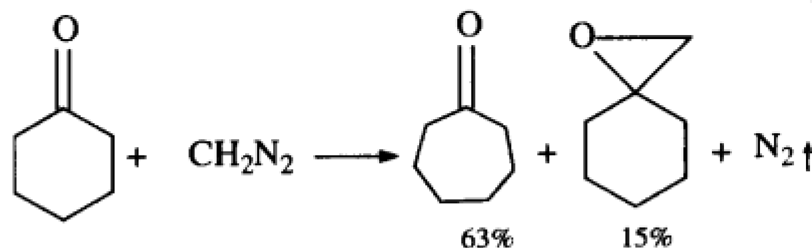




2．与醛、酮反应　重氮甲烷与醛酮反应能够生成多一个碳原子的酮。反应机理首先是重氮甲烷与羰基加成，然后重排：



此反应主要用于环酮的扩大，同时有少量环氧化物生成。如：



练习题 13.16　写出环己酮与重氮甲烷反应的过程，指出各步分别属于什么类型的反应。

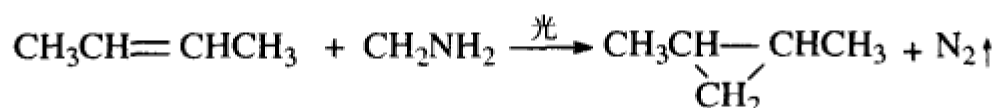
3．分解成卡宾　重氮甲烷受热后会放出氮气分解形成卡宾（Carben）。



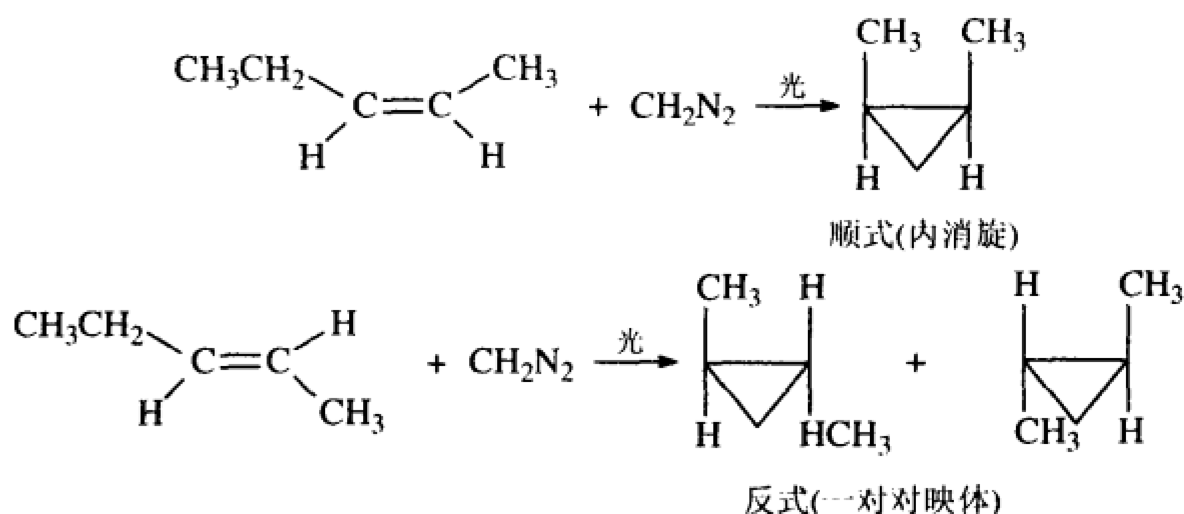
卡宾又称碳烯，是一个碳外层只有六个电子的中性的活泼反应中间体，只能在反应中短暂存在。

卡宾有二种形态：一种称单线态，是两个未成键电子处于同一轨道，自旋相反，能量较高；另一种为三线态，两个未成键电子分占不同轨道，自旋相同，能量较低。新生成的卡宾往往为单线态，再慢慢变成三线态。

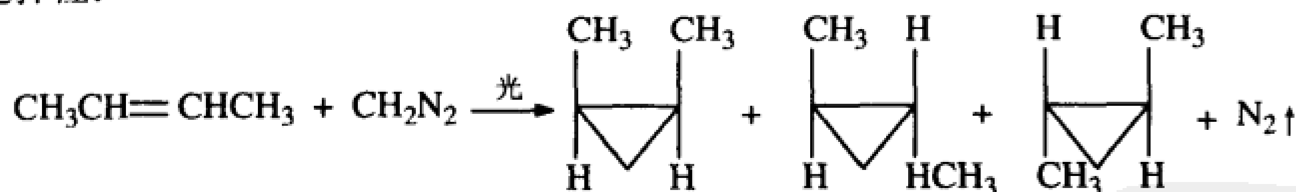
卡宾所引发的反应主要是插入反应和加成反应。前述卡宾与醛酮的反应就是一种插入反应。卡宾还可以与烯烃发生加成反应。如：



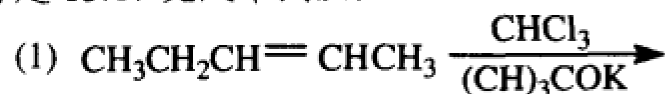
两种形态的卡宾加成反应的立体化学不同。在液态，卡宾主要以新生成的单线态形式反应，反应产物具有立体专一性。

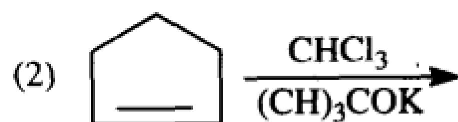


而在气相，单线态卡宾在反应前就大量衰变成三线态卡宾。三线态卡宾的加成反应没有立体选择性：



练习题 13.17 完成下列反应





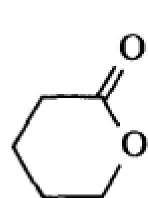
提示：叔丁醇钾与氯仿会产生二氯卡宾（: $CCl_2$），与卡宾性质相似。

（罗　智）

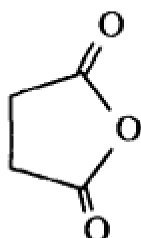
# 第十四章
# 14 杂环化合物

杂环化合物（heterocyclic compounds）是指分子中含有碳原子和杂原子形成的环状化合物。杂环中的原子除碳原子以外都叫做杂原子。最常见的杂原子是氮、氧和硫。

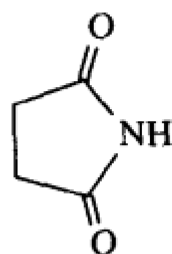
以前我们曾见过以下几类化合物：



δ-戊内酯



丁二酸酐



丁二酰亚胺

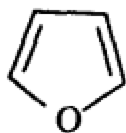


环氧乙烷

严格来说，这些内酯、内酰胺、环醚也应属于杂环化合物，但它们的环容易形成，也容易开裂，在性质上与同类的开链化合物相似。本章将着重讨论那些基本的、环系比较稳定、具有一定程度芳香性的杂环化合物，其中以五员、六员杂环及其稠杂环化合物为重点。因这类化合物具有芳香化合物的特点，可通称为芳（香）杂环化合物（aromatic heterocycles），例如：



吡啶



呋喃



噻吩



吡咯

杂环化合物种类繁多，数量庞大，是有机化合物中数目最大的一类。杂环化合物广泛存在于自然界中，许多天然杂环化合物在动、植物体内起着重要的生理作用，例如：中草药的有效成分生物碱、血红素、叶绿素、核酸的碱基等，都是含氮杂环化合物。为数不少的维生素、抗生素以及一些植物色素和植物染料都含有杂环。目前合成的杂环化合物也是为数众多、琳琅满目，不少合成药物、合成染料、新型高分子材料也含有杂环结构。在现代的药物中，杂环化合物占了相当大的比重。因此可以说，杂环化合物在生命科学中占有重要地位。杂环化学是有机化学的一个重要组成部分。

## 一、分类和命名

### （一）分类

杂环化合物可按环的大小来分类，杂环的成环规律和碳环一样，最稳定和最常见的杂环是

五元杂环和六元杂环两大类；又可按杂环中杂原子数目的多少，分为含有一个杂原子的杂环以及含有两个以上杂原子的杂环；还可按环的形式分为单杂环或稠杂环。这种分类方法是以杂环的骨架为基础的。

另一种分类方法是根据杂环上碳原子的电子云密度情况，分为多$\pi$电子芳杂环化合物（通常为五元芳杂环）和缺$\pi$电子芳杂环化合物（通常为六元含氮芳杂环）两类。这种分类方法反映出杂环性质上的不同，可与上述杂环按骨架分类法互为补充。

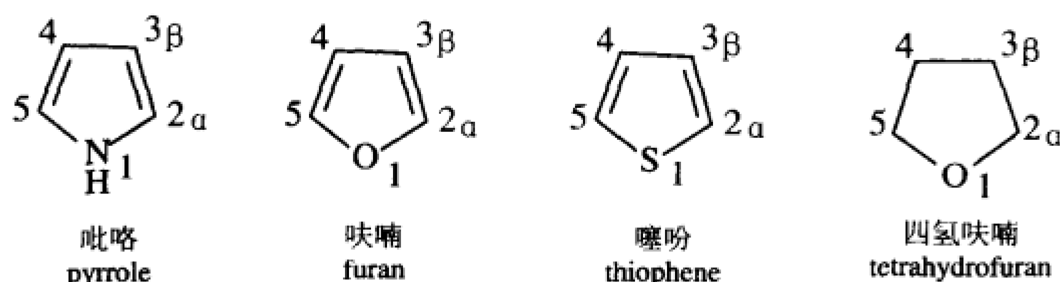
**（二）命名**

杂环化合物的命名比较复杂。现广泛应用的是按 IUPAC（1979）命名原则规定，保留特定的 45 个杂环化合物的俗名和半俗名并作为命名的基础。以此原则为准，我国多采用"音译法"，即按英文名称的读音，选用同音口字旁的汉字命名，"口"字旁作为杂环的标志，对杂环化合物进行命名。

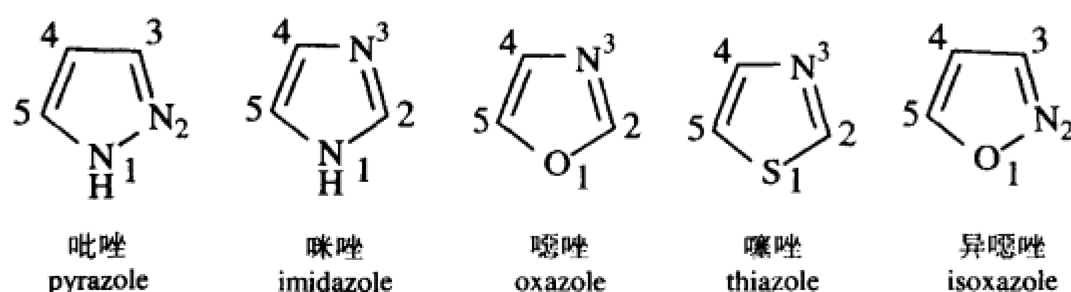
1．特定杂环的命名规则

具有特定俗名和半俗名的 45 个杂环化合物的编号也均有具体规定，例如：

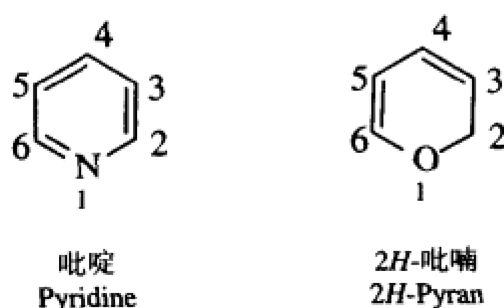
含一个杂原子的五元单杂环：



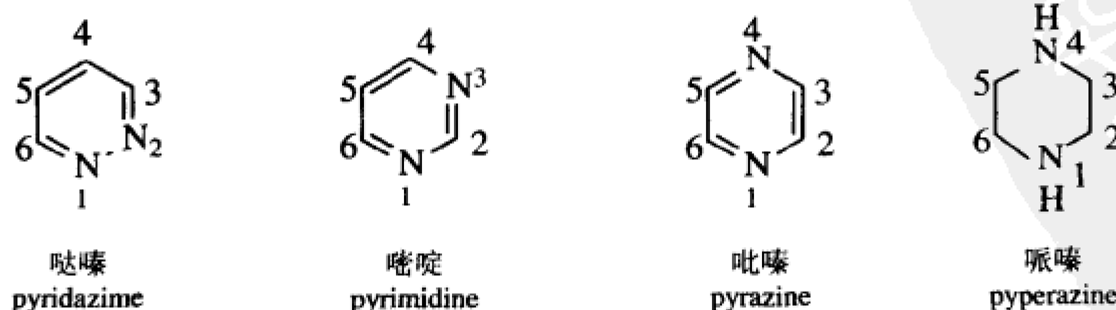

含两个杂原子的五元单杂环：



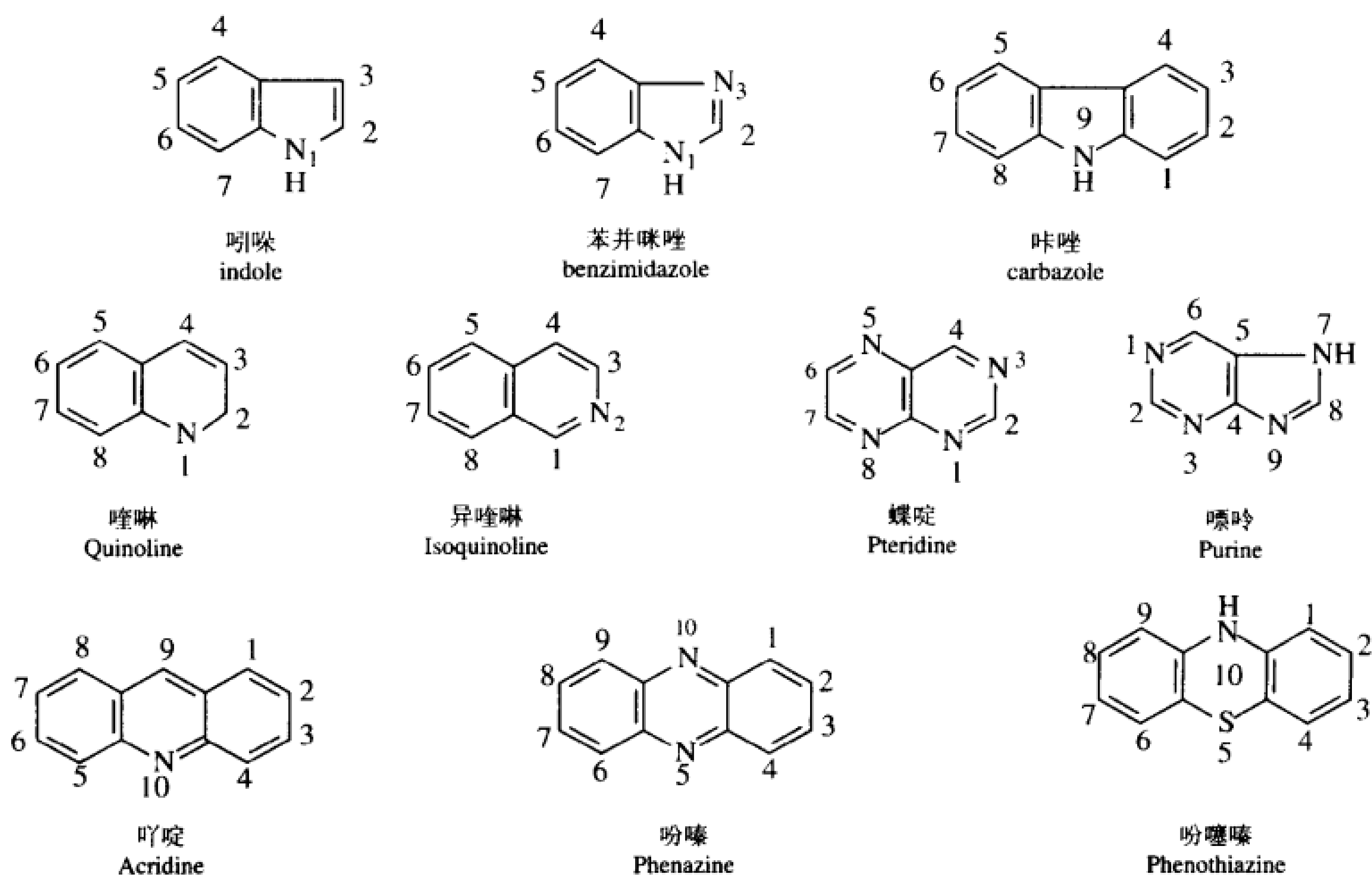

含一个杂原子的六元单杂环：




含两个杂原子的六元单杂环：



五元及六元稠杂环：



吲哚 indole　苯并咪唑 benzimidazole　咔唑 carbazole

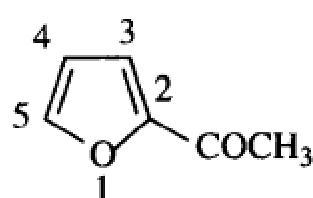
喹啉 Quinoline　异喹啉 Isoquinoline　蝶啶 Pteridine　嘌呤 Purine

吖啶 Acridine　吩嗪 Phenazine　吩噻嗪 Phenothiazine

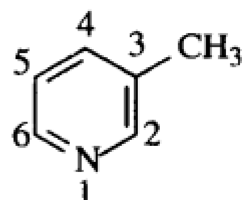
有特定名称杂环命名的几点说明：

单杂环及稠杂环母核的编号如下：

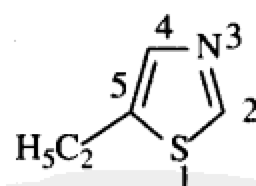
对于单杂环母核，一般从杂原子开始，顺着环编号。若环上有取代基，编号时使带有取代基的碳原子的位次保持最小；若同一环上有多个杂原子，应使杂原子所在位次的编号最小，并按 O、S、—NH—、—N=的顺序决定优先的杂原子。例如：



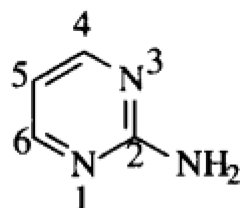
2-乙酰基呋喃
2-acetylfuran



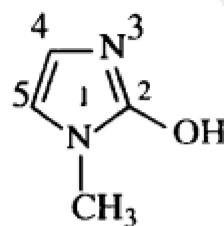
3-甲基吡啶
3-methylpyridine



5-乙基噻唑
5-ethylthiazole



2-氨基嘧啶
2-aminopyrimidine

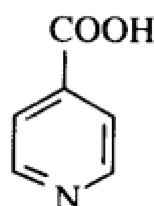


*N*-甲基-2-羟基咪唑
*N*-methyl-2-hydroxyimidazole

环上只有一个杂原子时，有时也把靠近杂原子的碳用$\alpha$、$\beta$、$\gamma$进行编号。例如：



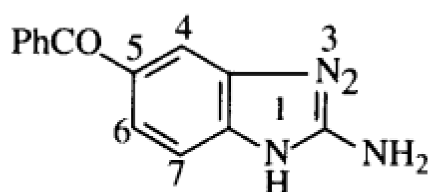

α,α'-二甲基呋喃
α,α'-dimethylfuran



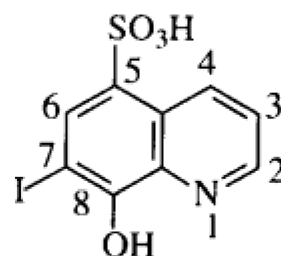

γ-吡啶甲酸
γ-pyridinecarboxylic acid

有特定名称的稠杂环有其固定的编号顺序，通常是从一端开始依次编号，共用的碳原子一般不编号；编号时还要注意使杂原子尽可能取较小的编号，并遵守杂原子的优先顺序；嘌呤是个特例，不仅共用碳参与编号，而且编号顺序也很特别。

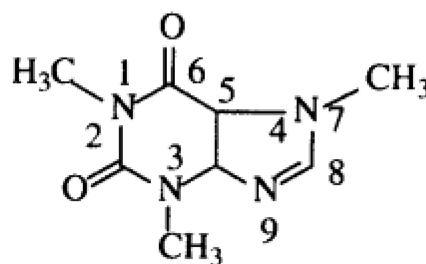
杂环母核的名称和编号确定后，可将取代基的名称连同位置编号以词头或词尾的形式加在杂环名前和名后。例如：




2-氨基-5-苯甲酰基苯并咪唑
2-amino-5-benzoylbenzimidazole




7-碘-8-羟基喹啉-5-磺酸
7-iodo-8-hydroxyquinoline
5-sulfonic acid




1,3,7-三甲基嘌呤-2,6-二酮
1,3,7-trimethylpurine-2,6-dione

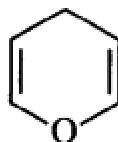
上述特定杂环的命名（即45个俗名和半俗名）已经表明该杂环含有最多数目的非聚集双键。此时如有两种或多种异构体，为了区别，还必须标明环上一个或多个氢原子所在的位置，即在名称前面加上标位的阿拉伯数字及斜体大写的“*H*”。这种氢则称为“指示氢”或“标氢”。例如：




1H-吡咯
1H-pyrrole



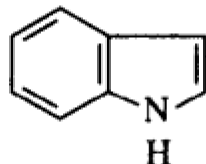

2H-吡咯
2H-pyrrole



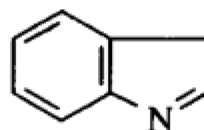

4H-吡喃
4H-pyran




2H-吡喃
4H-pyran

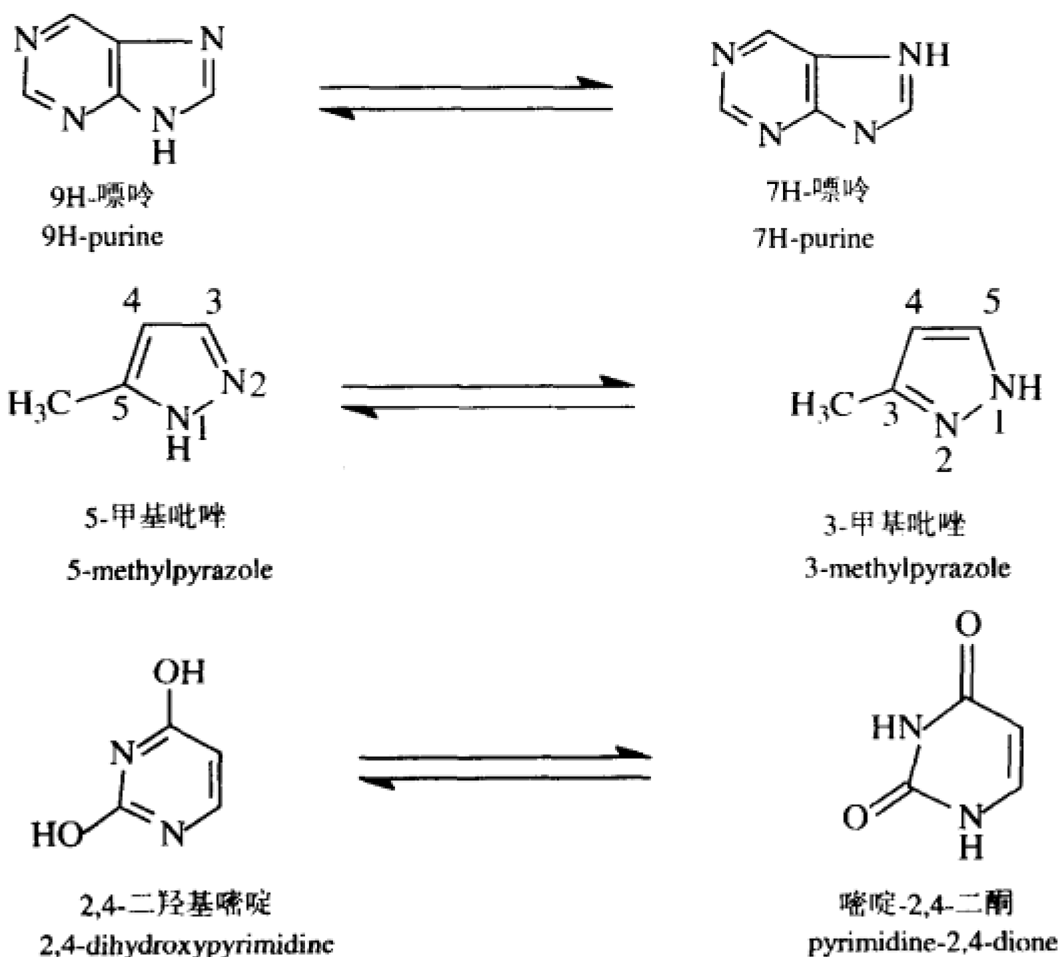



1H-吲哚
1H-indole

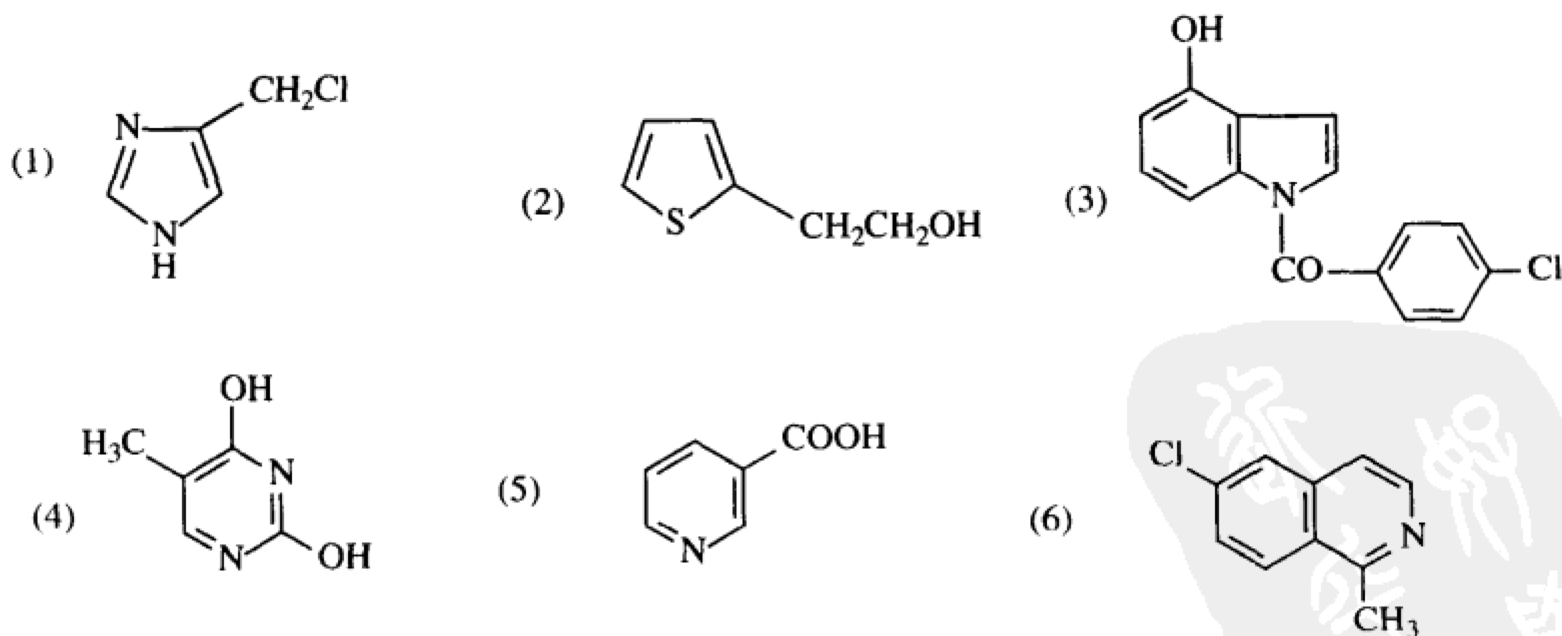



3H-吲哚
3H-indole

含活泼氢的杂环及其衍生物，可能存在互变异构体，结构不同，名称也异，命名时需要标明其两种可能的位号。例如：



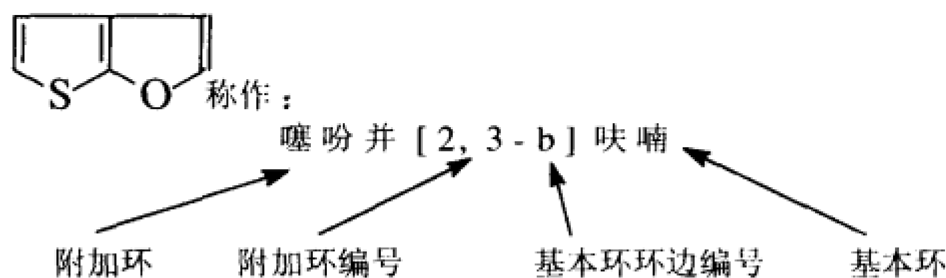

练习题 14.1 命名下列杂环化合物：




练习题 14.2 写出下列化合物的结构式：
（1）3-吲哚乙酸；（2）8-溴异喹啉；（3）2-甲基-5-苯基吡嗪；
（4）5-硝基-2-呋喃甲醛；（5）4,6-二甲基-2-吡喃酮.

2．无特定名称的稠杂环母环的命名规则：

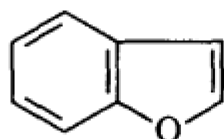
对于没有上述特定名称的稠杂环的命名比较复杂，命名时通常把稠杂环看作是二个单杂环并合在一起，一个环选定为基本环（或母体），它的名称作为“词尾”；别一个环则为附加环（或取代环），其名称作为“词首”，中间加一个“并”字。例如：




基本环的选择原则：

芳环和杂环组成的稠环，选杂环为基本环,如化合物（1）；杂环和杂环组成的稠环按氮、氧、硫顺序选择基本环,如化合物（2）；基本环的环应最大，如化合物（3）；杂原子数目以及杂原子种类应最多，如化合物（4）和（6）；如果环大小相同，杂原子种类和数目也相等，则选择稠合前杂原子编号较低者为基本环，如化合物（5）。

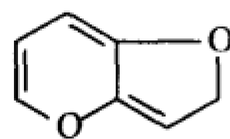
举例如下（以下名称尚不完整）：



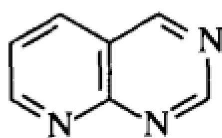

苯并呋喃
(1)



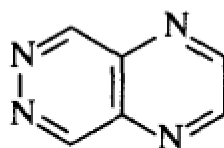

噻吩并吡咯
(2)



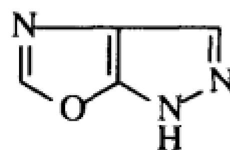

呋喃并吡喃
(3)




吡啶并嘧啶
(4)



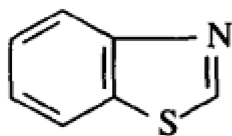

吡嗪并哒嗪
(5)



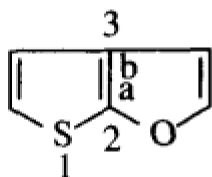

吡唑并噁唑
(6)

（1）稠合边的表示方法　稠杂环的稠合边（即共用边）是用附加环和基本环两组分的位号来表示。按原单杂环的编号规则，基本环用英文字母 a、b、c.....表示各边（1,2 原子之间为 a，2，3 原子之间为 b.....），附加环用阿拉伯数字 1、2、3 .... 标注各原子；当有选择时，应使稠合边位号尽可能较小。将稠合的原子和稠合边外加方括号，置于“并“字之后。命名时，阿拉伯数字在前，英文字母在后。

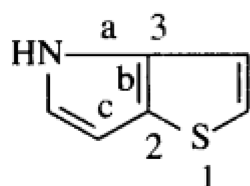
例如：




苯并[d]噻唑（苯环的稠合边无需标注）
benzo[d]thiazole




噻吩并[2,3-b]呋喃
thieno[2,3-b]furan

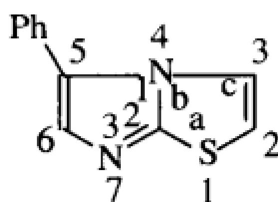



噻吩并[3,2-b]吡咯

thieno[3,2-b]pyrrole（注意：数字的先后要与基本环边的走向一致）

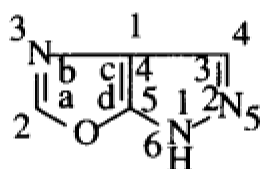
（2）周边编号方法　稠杂环的命名在选择了基本环并对稠合边进行表示后，最后需对整个稠杂环的周边进行标号，以标明取代基的位置。其编号与芳稠环相似，共用的碳原子不编号，共用的杂原子要编号。

综上，稠杂环的命名，往往有两种编号，一种表示取代基的编号（周边编号），另一种是标明稠合位置（共用边）的编号。举例如下：



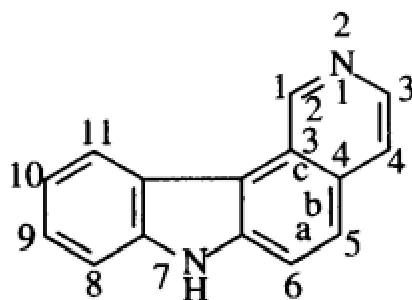
5-苯基咪唑并[2,1-b]噻唑

5-phenylimidazolo[2,1-b]thiazole



6*H*-吡唑并[4,5-d]噁唑

6*H*-pyrazolo[4,5-d]oxazole



7*H*-吡啶并[4,3-c]咔唑

7*H*-pyrido[4,3-c]carbazole

## 二、六元杂环化合物

六元杂环化合物是杂环化合物最重要的部分，尤其是含氮六元杂环，如吡啶、嘧啶等，它们的衍生物广泛存在于自然界，不少合成药物也含有吡啶环或嘧啶环。表 14-1 例举了几个含一个氮原子的六元杂环以及它们的物理常数。

以上四个芳杂环中，最重要的是吡啶，其它三个化合物可视为吡啶与苯以不同方式形成的稠合物，下面重点讨论吡啶，然后再讨论有关的稠杂环。

表 14-1 化合物及物理常数

| 结构式 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 名称 | 吡啶 | 喹啉 | 异喹啉 | 吖啶 |
| 分子量 | 79.10 | 129.16 | 129.16 | 179.22 |
| 沸点/℃ | 115.5 | 238 | $242.2^{743}$ | 345~6 |
| 熔点/℃ | -42 | -15.6* | 26.5 | 111 |
| 密度（$10^3$kg/m$^3$） | 0.9818 | $1.0929^{20/4}$ | 1.0986 | $1.0929^{20/4}$ |
| p$K_a$ | 5.19 | 4.94 | 5.42 | 5.58 |

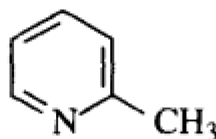
**（一）吡啶**

将苯环的一个 CH 换成氮原子就是吡啶；吡啶是具有特殊臭味的无色液体，吡啶分子本身在自然界中并不存在，但是它的各种衍生物却是许多天然药物、染料、维生素和生物碱的基本组成部分。在煤焦油和骨焦油中可分离得到吡啶和许多简单的烷基吡啶，例如：



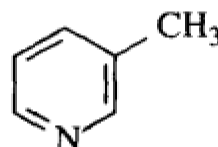
吡啶

pyridine



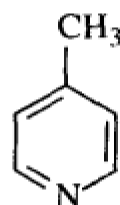
2-甲基吡啶

2-picoline



3-甲基吡啶

3-picoline



4-甲基吡啶

4-picoline

工业上吡啶大多数是从煤焦油中提取，将煤焦油分馏出的轻油部分用硫酸处理，则吡啶成硫酸盐而溶解，再用碱中和，游离出吡啶，然后再蒸馏精制。

1．电子结构及芳香性　吡啶分子式为 $C_5H_5N$，近代物理方法测知其结构与苯极相似，组成环的六个原子和苯一样是在同一平面内，键角约为 $120^0$，分子的对称性有所降低。吡啶分子中碳碳键长（139pm）与苯近似，介于 C-C 单键（154pm）与 C=C 双键（134pm）之间。碳氮键长（137pm）介于 C-N 单键（147pm）与 C=N 双键（128pm）之间。可见，吡啶环系不存在一般的单双键，而且其碳碳键与碳氮键的键长数值也相近，说明环上键的平均化程度较高，但并不完全。

吡啶环上的碳原子和氮原子均以 $sp^2$ 杂化轨道成键，构成一个平面六元环。每个原子上有一个 *p*-轨道（*p* 轨道中有一个 *p* 电子）垂直于环面，相互侧面重叠形成封闭的大$\pi$键。（见图 14-1）

氮原子上还有一个 $sp^2$ 杂化轨道没有参加形成$\sigma$键，也没有参与大$\pi$键的生成，而是被一对未共用电子对所占据，能与质子结合，使吡啶呈碱性，并可成盐。

吡啶环中环状封闭的大$\pi$键，$\pi$电子数为 6，符合 $4n+2$ 规则，与苯环结构相似，吡啶具有一定的芳香性，这是苯和吡啶的共性。但它们又各有不可忽视的特性。吡啶环上的氮原子电负性较大，使$\pi$电子云向氮原子发生偏移，环上各处的电子云密度是不同的，在氮原子周围电子云

密度较高，环上其它部分电子云密度降低，所以吡啶比苯的芳香性差。π电子云出现的几率密度如下：（苯则均为 1）

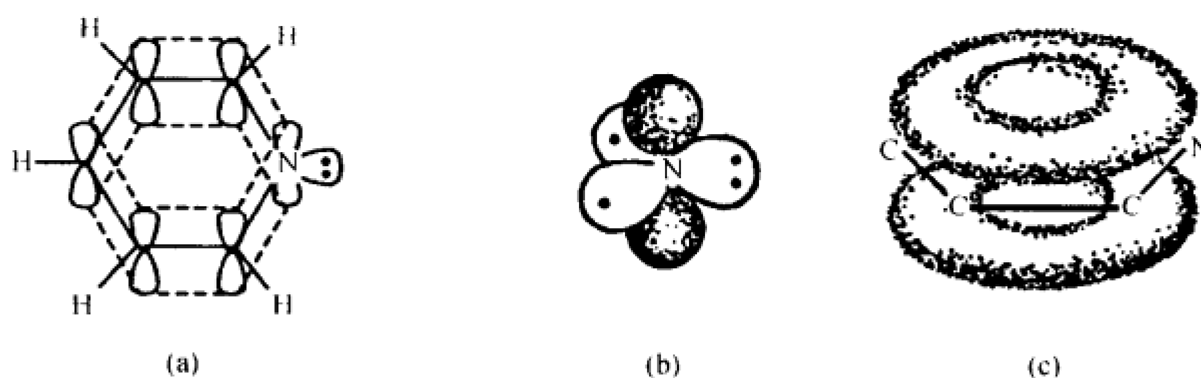
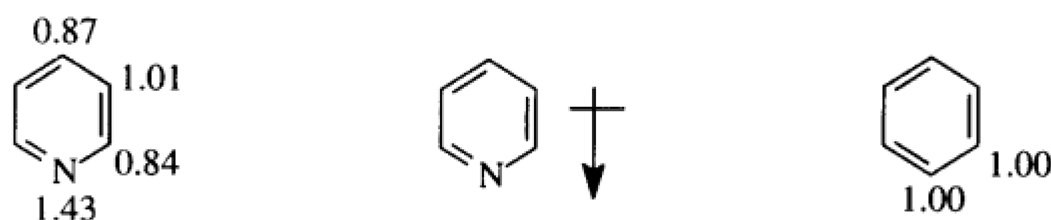



图 14-1

（a）吡啶的分子轨道示意图 （b）吡啶分子中氮原子的杂化轨道 （c）吡啶分子中的 π 电子云




在吡啶环中，氮原子的作用类似于硝基苯中的硝基，即碳上电子云密度比苯低（间位处则近似）。所以这类芳杂环又被称为“缺π”芳杂环，表现在化学性质上，亲电取代变难、亲核取代变易，氧化变难、还原变易。

2. 物理性质及其光谱　由于氮原子的电负性较大，使吡啶具有较大的极性，其偶极矩数值较大：




$\mu=7.41\times10^{-30}$C・m　　$\mu=3.90\times10^{-30}$C・m

吡啶的偶极矩比哌啶大，这是因为吡啶是平面型分子，诱导效应与共轭体系中电子转移的方向一致的原因；而哌啶分子为椅式构象，氮原子只有吸电诱导效应。

吡啶与水能以任意比例混溶，又能溶解大多数极性或非极性有机化合物，甚至许多无机盐类，是一个良好的有机溶剂。吡啶氮原子上的未共用电子对可以与水形成氢键，吡啶和水形成共沸混合物时沸点为 92.6℃（含水 43%）；吡啶氮原子也能与一些金属离子如 $Ag^+$，$Ni^{2+}$，$Cu^{2+}$ 形成配位结合体，如[Cu（$C_5H_5N$）$_2$]$Cl_2$，这是吡啶可作为无机盐类的溶剂的原因。

吡啶的 IR 及 $^1$H-NMR 波谱数据如下：

芳香杂环化合物的红外光谱与苯系化合物类似。在 3070~3020cm$^{-1}$ 处有芳环上氢的伸缩振动；在 1600~1500 cm$^{-1}$ 有芳环的骨架伸缩振动；在 900~700cm$^{-1}$ 处有芳氢的面外弯曲振动。吡啶的红外吸收光谱见图 14-2。

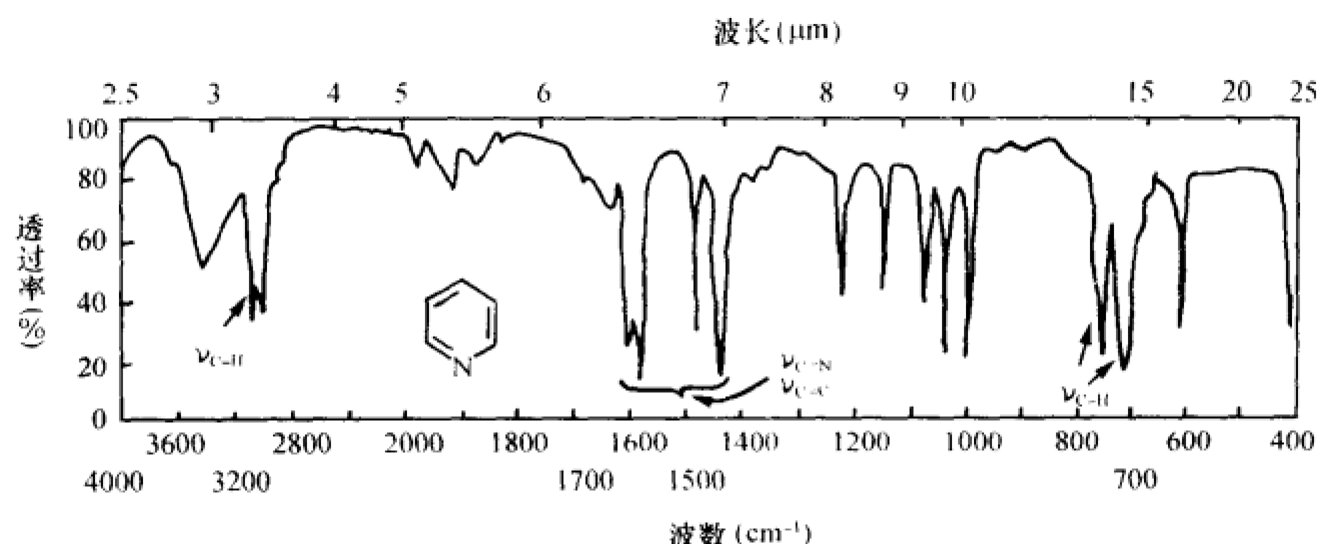
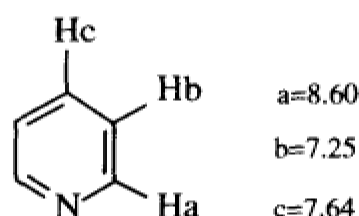



**图 14-2 吡啶的红外吸收光谱图**

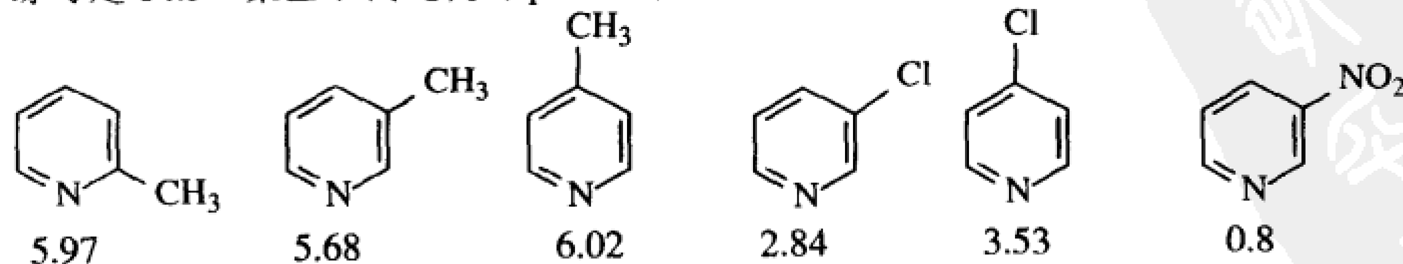
吡啶的核磁共振氢谱，氢的化学位移与苯环氢（δ=7.27）相比，前者处于较低场，化学位移略大于 7.27，其中与杂原子相邻碳上氢的峰更偏于低场，杂环上连有给电子性取代基时，δ 向高场移动，取代基为吸电性时则相反。吡啶的 $^1$H－NMR 波谱数据如下：




3. 碱性　吡啶氮原子上的未共用电子对处于 $sp^2$ 杂化轨道上，它并不参与环上的共轭体系，因此可以和质子结合或给出电子，呈现弱碱性。吡啶的 p$K_a$=5.19，能与强碱形成盐。吡啶的碱性比苯胺（p$K_a$=4.70）强，比氨（p$K_a$=9.24）、脂肪胺（p$K_a$ 一般在 9~11 之间）、哌啶（p$K_a$=11.2）的碱性弱，其原因是吡啶中氮原子上的未共用电子对处于 $sp^2$ 杂化轨道中，$s$ 成分较多，距核较近，电子受核的束缚较强，给出电子倾向较小，较难与质子结合，所以碱性较弱。

吡啶环上的取代基对其碱性强弱是有影响的,其影响的基本规律如同取代基对苯胺的碱性的影响。

练习题 14.3　某些取代吡啶的 p$K$a 如下：




试用取代基对苯胺碱性的影响，解释上述结果。

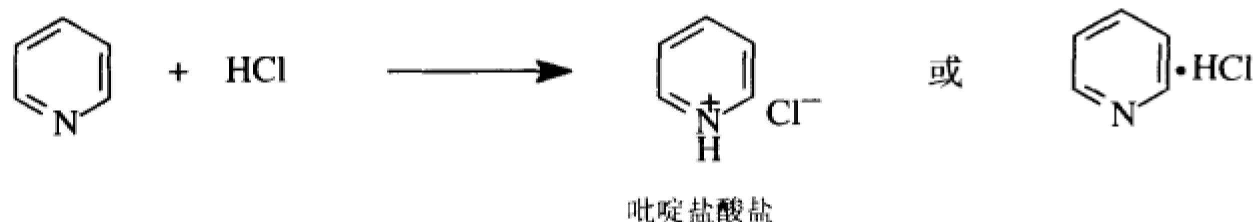
练习题 14.4　请解释为什么吡啶的碱性比苯胺强？

吡啶的碱性有很大的实用意义。从混合物中分离吡啶类化合物,常常利用它们的碱性，如从煤焦油中分离吡啶及其同系物，即用硫酸水溶液将它们萃取出来，吡啶的高氯酸盐容易结晶,可用其制取高纯度吡啶。

吡啶由于有碱性,在许多化学反应中用来做催化剂和除酸剂，它在水中和有机溶剂中都有良好的溶解性,所以它的催化作用常常是一些无机碱所无法达到的。

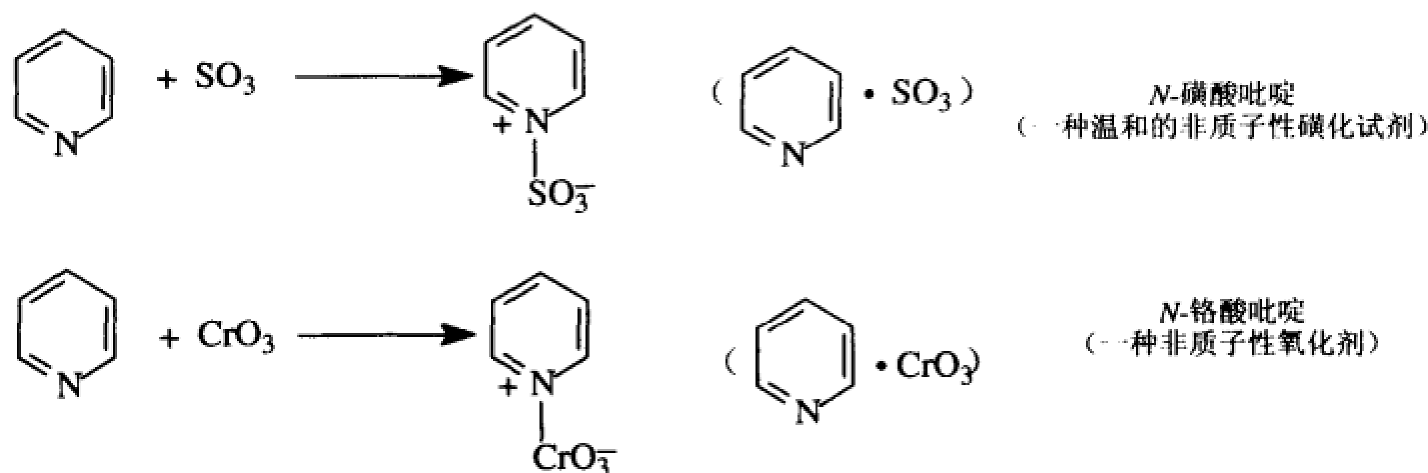
4．化学反应

（1）氮原子上的反应　通过氮原子上的未共用电子对，吡啶可以与酸及其它亲电试剂发生反应。与许多质子酸生成结晶的盐，可用作碱性溶剂和脱酸剂（缚酸剂），例如：

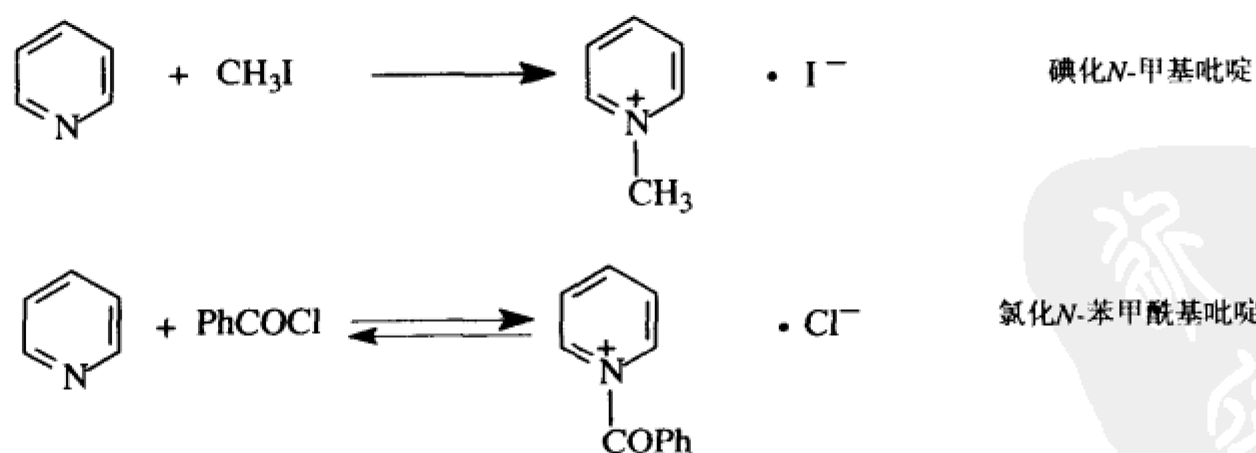



吡啶盐酸盐

吡啶与路易斯酸作用，形成盐，例如：

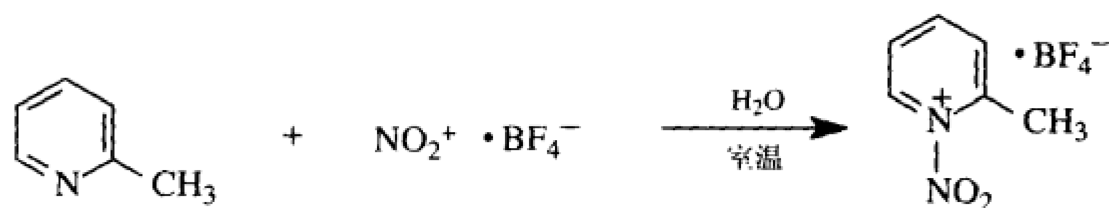



吡啶具有亲核性，可以和卤代烷反应，很快生成相应的吡啶季胺盐；也能与酰卤等反应生成盐。例如：

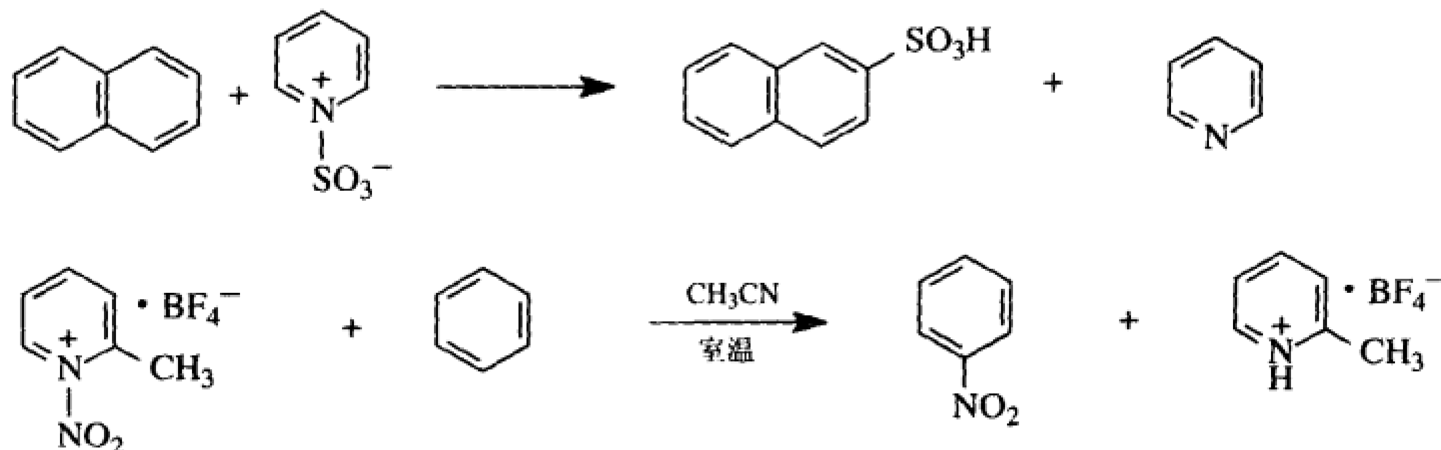



吡啶与酰氯或酸酐生成N-酰基吡啶盐的反应是可逆的，由于吡啶是一个很好的离去基团，所以N-酰基吡啶盐做酰化剂时比酰氯和酸酐更好。

吡啶与硝鎓盐（如 $NO_2^+BF_4^-$）很容易发生作用生成盐：

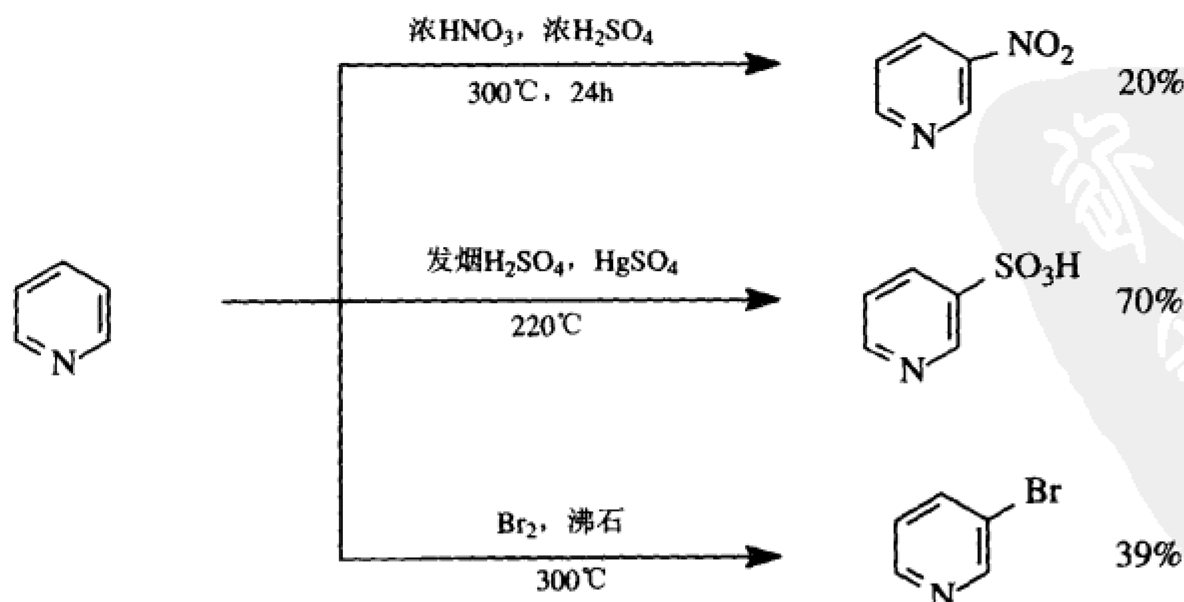



由于吡啶环上的氮原子与亲电试剂反应并不破坏它的环状封闭共轭体系，仍保持其芳香性，因此吡啶盐也具有芳香性。形成的这些吡啶盐均是很好的固体，可作为温和的磺化、硝化、酰基化、烷基化等试剂，例如：

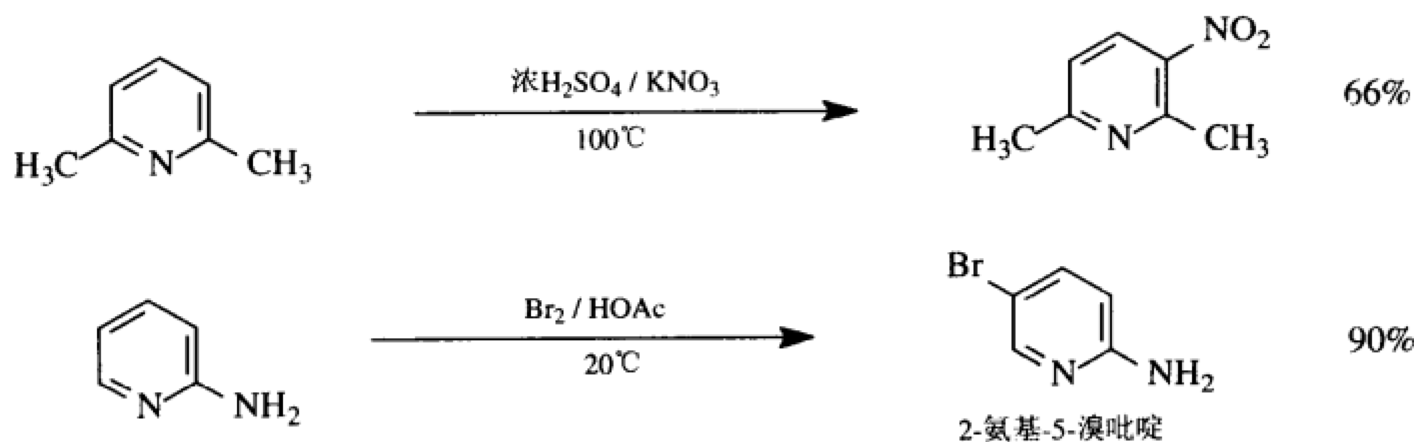



对于许多在硫酸或硝酸中不稳定的化合物可以用这个方法进行磺化、硝化（具体实例可参见五元杂环的亲电取代反应）。

（2）亲电取代反应　吡啶的芳环上可发生亲电取代反应。但由于吡啶环上的氮原子具有与强的间位定位基（如-$NO_2$）相似的作用，使环上电子云密度降低，因而亲电取代反应的活性比苯低，与硝基苯相当。环上氮原子的钝化作用使其亲电取代反应要求在较强的条件下进行，且产率较低；另一方面，由于亲电试剂为正离子（如 $X^+$、$NO_2^+$或介质中的 $H^+$），与吡啶反应时，常先进攻吡啶的氮原子形成吡啶盐，成盐后吡啶环上的电子云密度进一步降低，致使亲电试剂进攻更为不利。所以吡啶不能发生傅-克酰基化和烷基化反应。吡啶的亲电取代反应取代基主要进入 3（$\beta$）-位。例如：



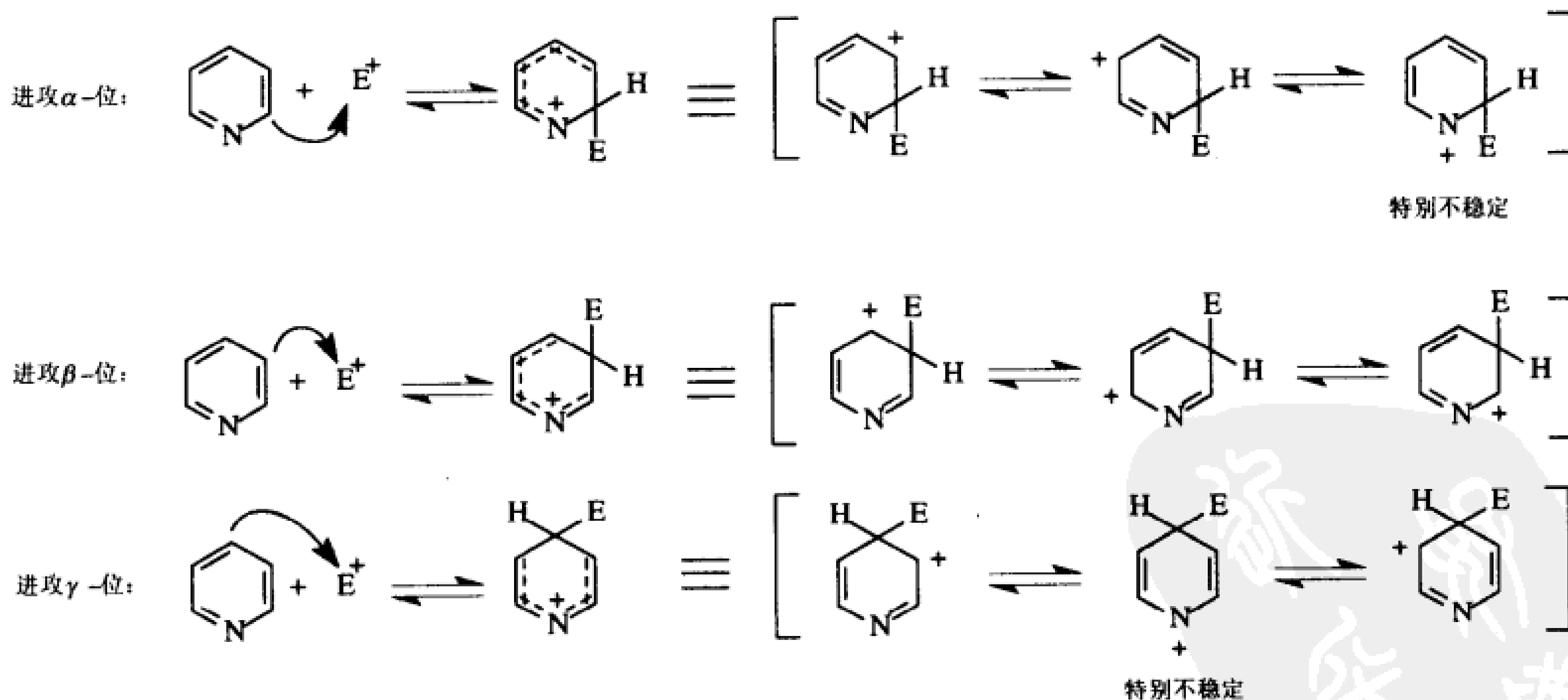
吡啶如用浓硫酸或发烟硫酸磺化，在 320℃长时间反应，产率很低，必须在催化剂硫酸汞存在下，产率才较好。若吡啶环上有给电子基团，能增强吡啶环的反应活性。例如：




练习题 14.5　2-氨基吡啶能在比吡啶温和的条件下进行硝化或磺化反应，取代主要发生在 5 位，说明其原因。

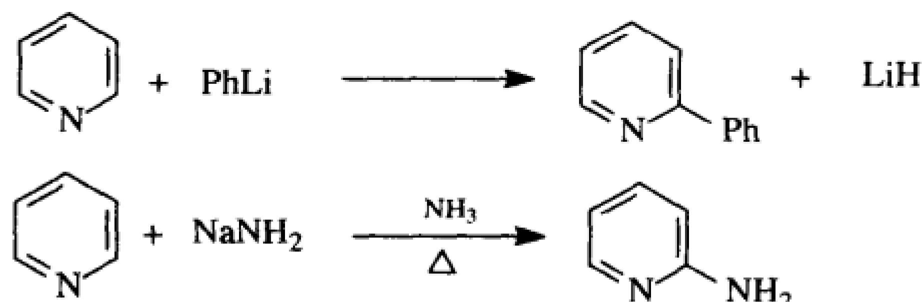
练习题 14.6　吡啶溴代不使用 $FeBr_3$ 等 Lewis 酸催化剂，为什么？

吡啶环亲电取代变难，且取代基进入β–位，同苯的亲电取代反应一样，可以从中间体相对稳定性来说明吡啶的这一定位作用：




由于吸电性氮原子的存在，中间体正离子都不如苯稳定，所以取代比苯难；比较亲电试剂进攻α-位、γ-位或进攻β-位所形成的活性中间体可以看出：当进攻α-位或γ-位时，有一个极限式是正电荷带在电负性较大的氮原子上，这一结构极不稳定；而进攻β-位没有特别不稳定的极限式存在，其活性中间体比进攻α-位或γ-位的稳定，所以有利于在β-位取代。

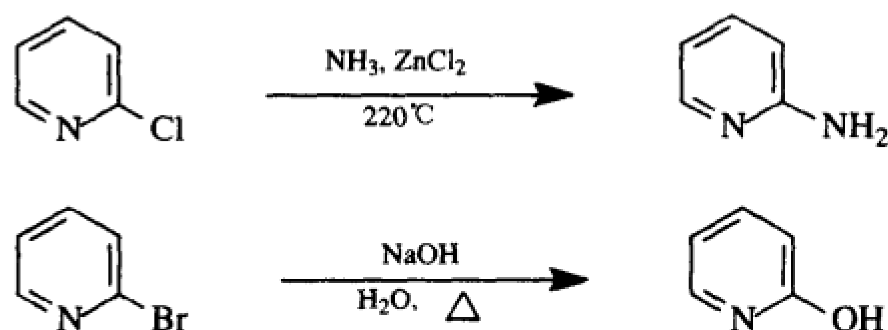
（3）亲核取代反应　与硝基苯相似，由于环碳原子上电子云密度降低，吡啶难发生亲电取代反应，却易发生亲核取代反应。吡啶发生亲核取代反应时，由于氢是一个比较差的离去基团，故常需用强碱性的亲核试剂（如 $NaNH_2$, Rli 等）。由于吡啶环上氮的吸电子诱导效应，取代反应主要发生在α-位上。例如：



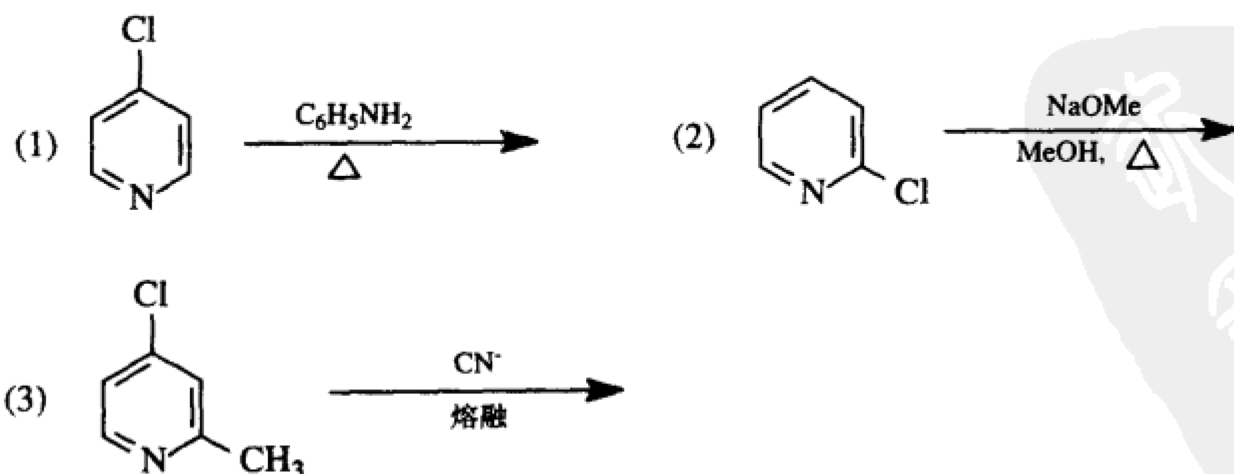

吡啶与氨基钠反应生成α-氨基吡啶的反应，称为齐齐巴宾（Chichibabin）反应，如果α-位已被占据，则得γ-氨基吡啶，但产率很低。

练习题 14.7　试写出齐齐巴宾反应的反应过程。

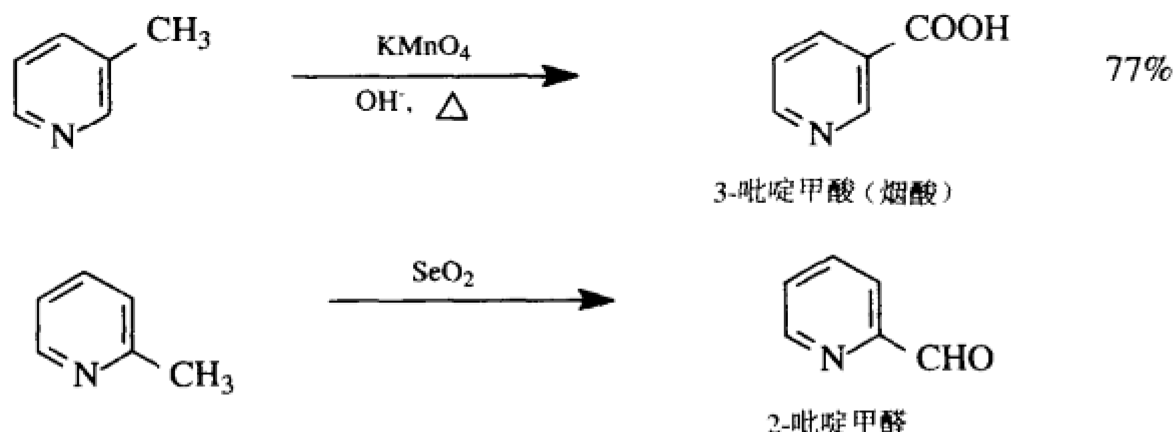
如果在吡啶环的α-位或γ-位存在较好的离去基团（如 $Cl^-$, $Br^-$, $NO_2^-$等）时，可以与氨（或胺）、烷氧化物、水等较弱的亲核试剂发生亲核取代反应。例如：




练习题 14.8 完成下列反应：

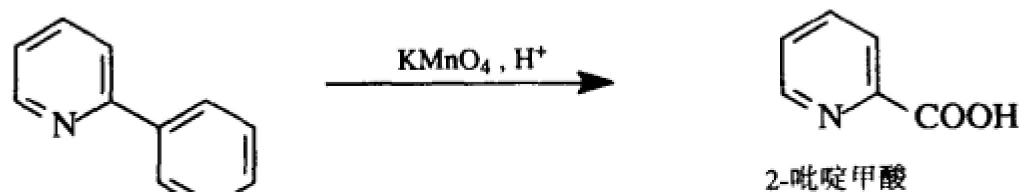


（4）氧化和还原反应　吡啶环上的电子云密度因氮原子的存在而降低，故难于失去电子被氧化。通常情况下吡啶环对氧化剂比较稳定，尤其是在用酸性氧化剂条件下，由于环上氮原子转为吸电性强得多的$N^{+}H$，环电子云密度进一步降低，很难被氧化剂氧化。当吡啶环上有烷基或芳基侧链时，总是侧链先氧化而吡啶环不被破坏。例如：

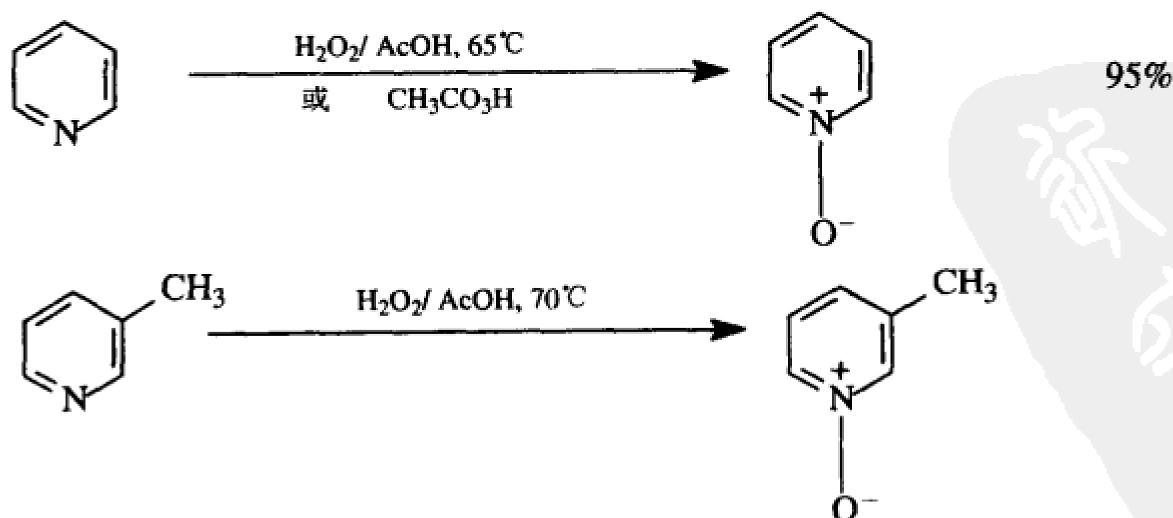



3-甲基吡啶的氧化产物烟酸和它的酰胺在医药领域中有一定的用途，可用于防治糙皮病，口腔炎及血管硬化等症。烟酸也是中枢神经兴奋药尼可刹米（或可拉明）的中间体。另外，4-甲基吡啶的氧化产物异烟酸（4-吡啶甲酸）是制造抗结核药物异烟肼（雷米封，rimifon）的中间体。

练习题 14.9　下列反应的产物是 2-吡啶甲酸而无苯甲酸，请解释原因：

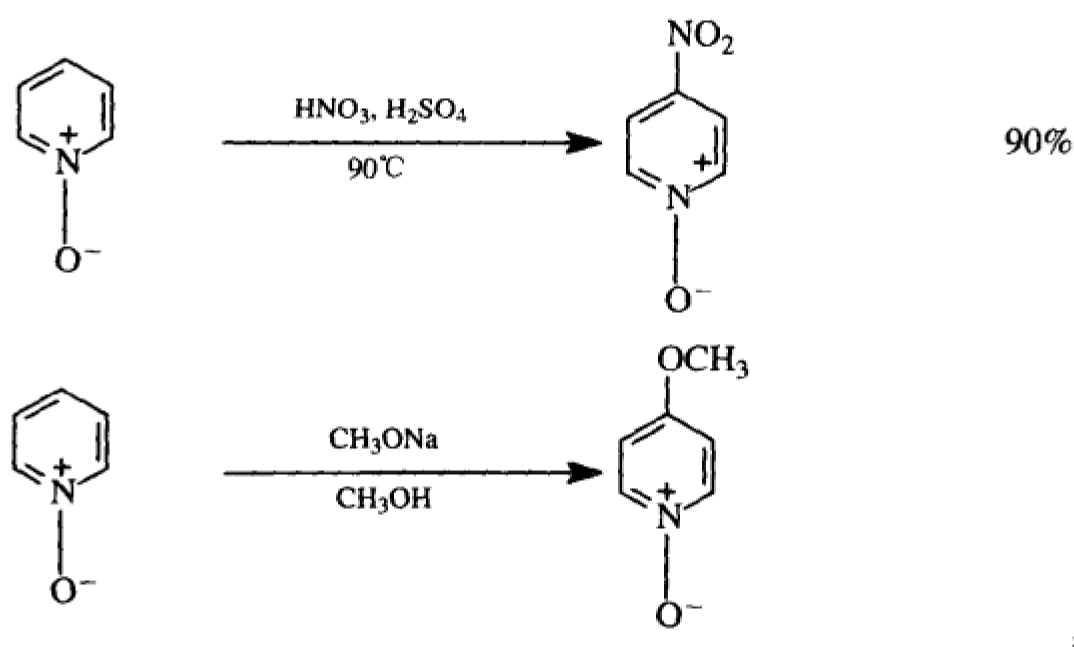



在特殊的氧化条件下，吡啶可发生类似叔胺的氧化反应，生成过氧化物。如吡啶与过氧羧酸或过氧化氢作用时，可得到合成上很有用的中间体--吡啶 *N*-氧化物：

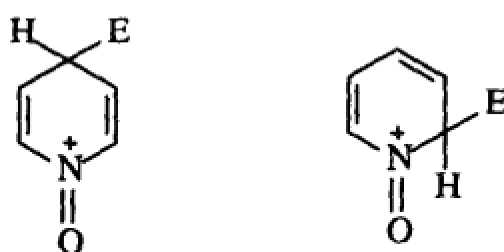



值得注意的是，吡啶 *N*-氧化物与吡啶不同，它进行亲电取代反应比较容易，同时也能进行

亲核取代反应，且取代反应都发生在$\alpha$-位或$\gamma$-位。例如：

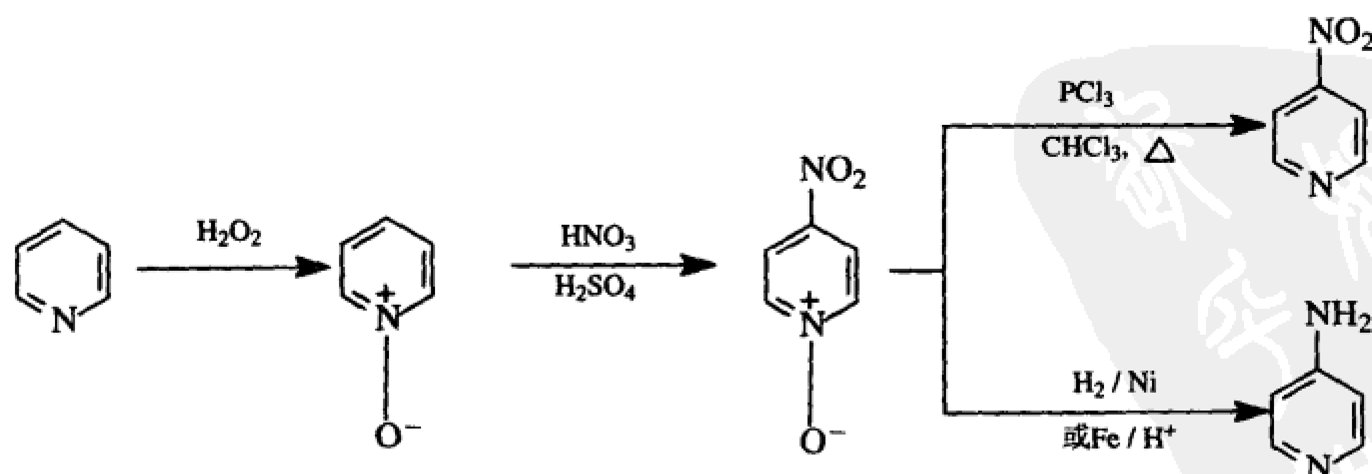



吡啶$N$-氧化物亲电取代反应容易在$\alpha$-位或$\gamma$-位上发生，其原因是反应过程所形成的活性中间体的结构，具有稳定的八电子构型极限式，使中间体相对稳定性增加，所以反应比较容易进行：



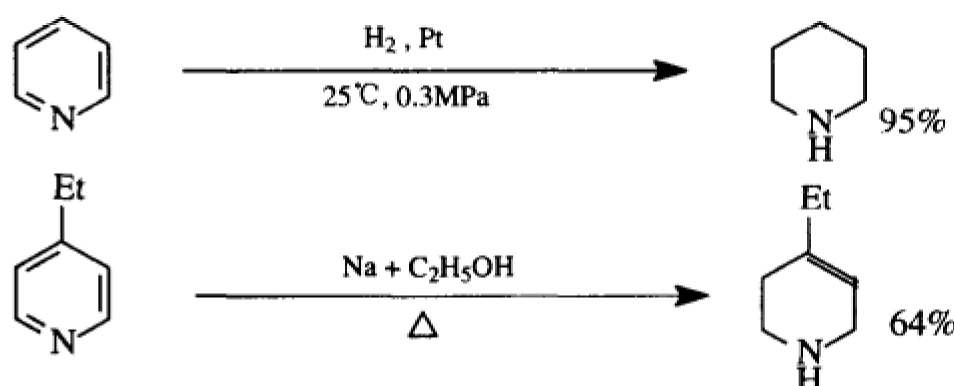
而在β-位进攻没有这种稳定性的极限式。

吡啶$N$-氧化物发生取代反应后，用三氯化磷或其它方法处理，$N$-氧化物中的氧很容易除去，又得到吡啶，所以$N$-氧化物常用来活化吡啶和起定位作用，为合成某些取代吡啶提供了一条可行的途径。例如：




吡啶也因环碳电子云密度较低，使加氢还原比苯容易，不仅可被催化加氢还原，还可被化

学试剂还原。例如：




还原产物六氢吡啶（哌啶）为非芳香杂环，具有二级胺的特性，碱性比吡啶强（$pK_a=11.2$），沸点 106℃，很多天然产物都含有这个体系，是常用的有机碱。

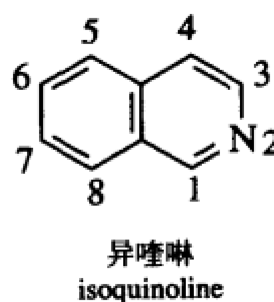
> 练习题 14.10　试写出一条由 4-甲基吡啶合成哌啶-4-羧酸的路线。

**（二）喹啉和异喹啉**

喹啉和异喹啉是同分异构体，都存在于煤焦油和骨油中。1834 年首次从煤焦油中分离出喹啉，稍后，用碱干馏抗疟药物奎宁（quinine）也得到喹啉，喹啉因此得名。喹啉与异喹啉环系是重要的苯稠杂环化合物。喹啉衍生物在医药中起着十分重要的作用，许多天然或合成的抗疟药物、抗癌药物均具有喹啉环系结构，如奎宁、喜树碱等。天然存在的重要的一类生物碱，如吗啡碱、罂粟碱、小檗碱（即黄连素）等,是含有异喹啉环的化合物。




喹啉
quinoline




异喹啉
isoquinoline

1．结构与物理性质

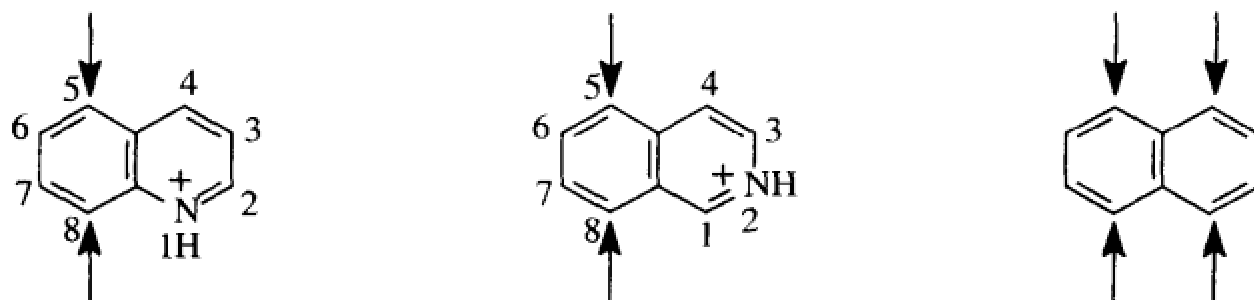
喹啉在常温时是无色油状液体，具有类似于吡啶的恶臭，沸点 238℃，异喹啉为低熔点固体，气味类似于苯甲醛，熔点 26℃，沸点 243℃。

喹啉和异喹啉分子中苯环与吡啶环上的所有$\pi$电子形成一个相互重叠的含有 10 个电子的芳香大$\pi$体系，其结构为平面型分子，类似于萘和吡啶，可看成是萘的含氮类似物。喹啉与异喹啉分子中氮原子上的未共用电子对均位于 $sp^2$ 杂化轨道，与吡啶的氮原子相同，它们的碱性与吡啶相近。喹啉的 $pK_a$ 为 4.9，异喹啉的 $pK_a$ 为 5.4。喹啉和异喹啉的亲电取代反应比吡啶容易，主要发生在苯环上；它们的亲核取代反应也比吡啶容易，主要发生在吡啶环上；其氧化反应苯环较易，吡啶环则较易被还原。

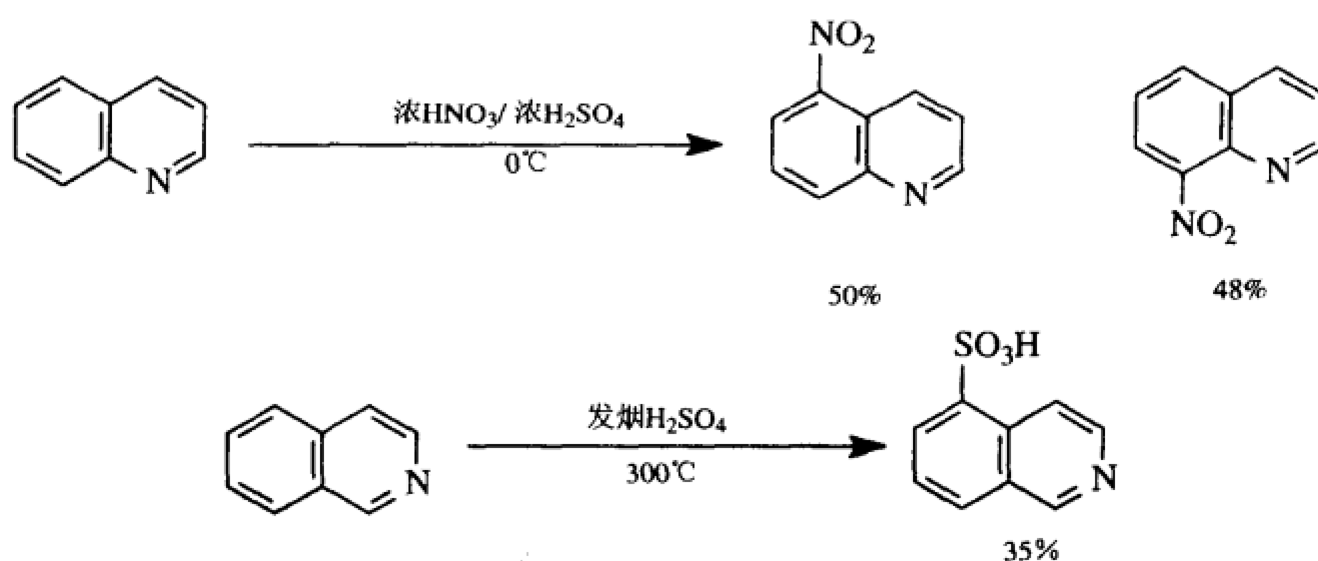
2．化学反应

（1）亲电取代反应：喹啉和异喹啉在强酸条件下进行亲电取代反应时，杂环氮上接受质子带

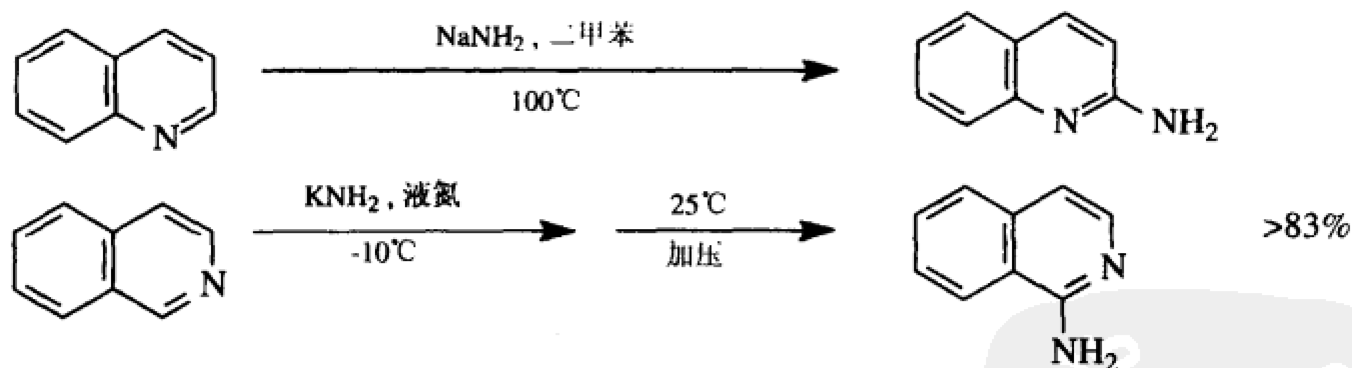
正电荷，亲电取代反应发生在较为活泼的苯环上，而不是钝化的吡啶环上。与萘类似，反应主要发生在苯环的 C-5 与 C-8 位上：



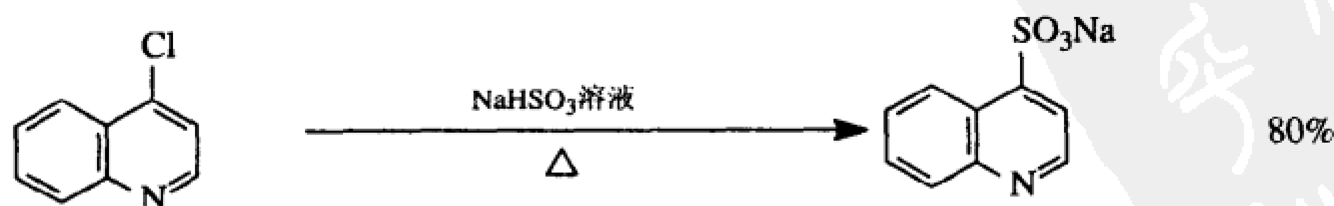
以喹啉与异喹啉的硝化、磺化、卤化为例，喹啉主要发生在 C-5 与 C-8 位，而异喹啉以 C-5 产物为主。例如：




（2）亲核取代反应：喹啉取代主要发生在 C-2 位上，异喹啉主要在 C-1 位上。例如：

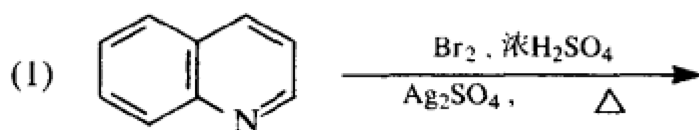


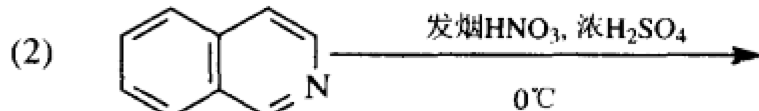

如果是 2-卤代和 4-卤代喹啉，亲核取代比喹啉容易进行。例如：



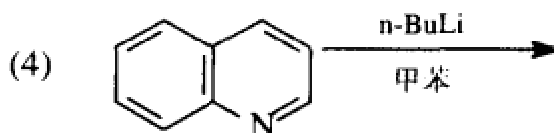

上述的一些喹啉取代反应，在同样反应条件下，吡啶不能发生反应。卤代喹啉如果与醇钠反应，同样条件下，2-氯代喹啉比 2-氯代吡啶快 300 倍。

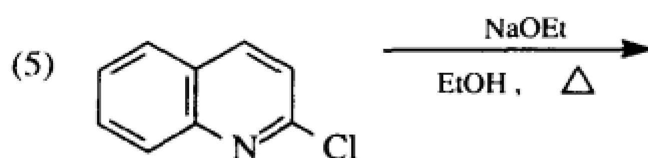
练习题 14.11 写出下列各反应的产物结构：

(1) 

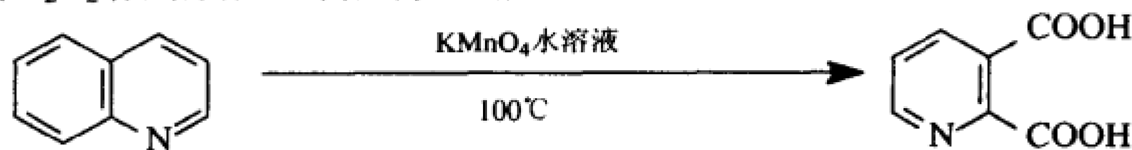

(2) 

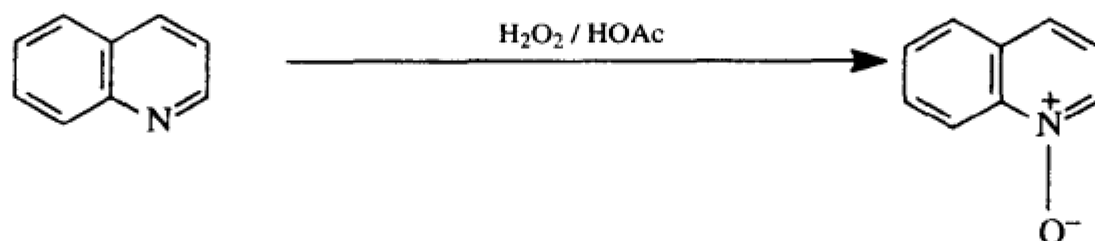

(3) 


(4) 


(5) 


（3）氧化反应：喹啉与异喹啉与大多数氧化剂不发生反应，与高锰酸钾能发生反应，也可以和过氧酸或 $H_2O_2$ 作用形成 *N*-氧化物。例如：




练习题 14.12 吡啶羧酸有三种异构体：A（mp 137℃）、B（mp 234℃）和 C（mp 317℃），它们的结构是通过下列反应证实的：

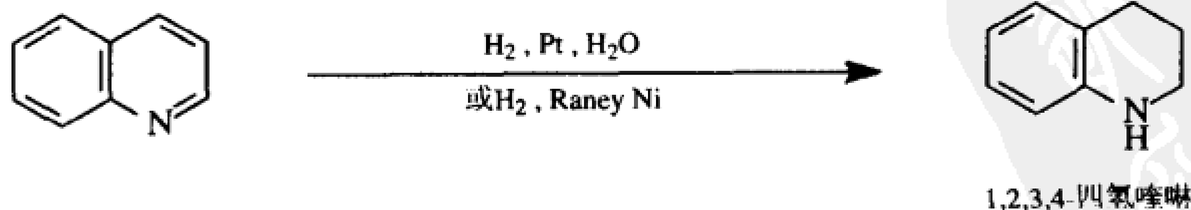




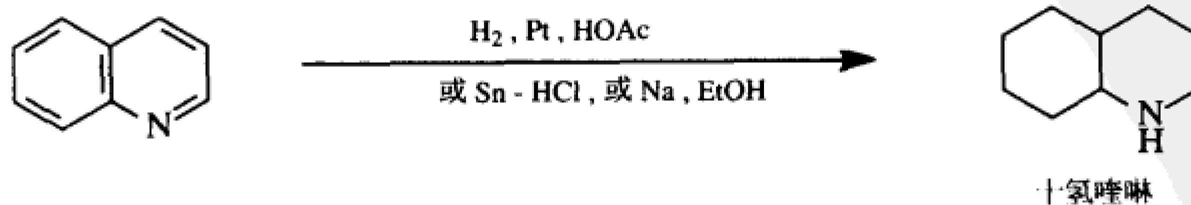


判断 A、B、C 分别有什么样的结构？

（4）还原反应：喹啉、异喹啉可在催化剂存在下加氢，或用化学还原剂还原，反应条件不同，产物亦不同：

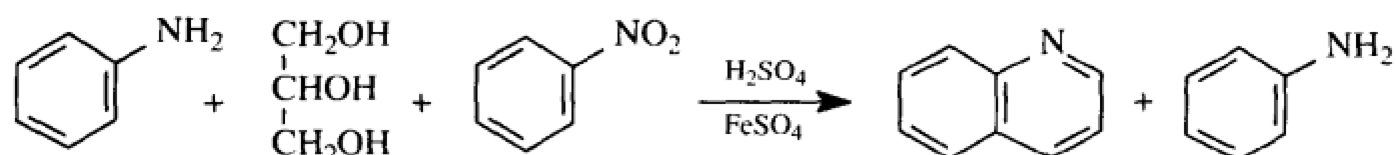


1,2,3,4-四氢喹啉



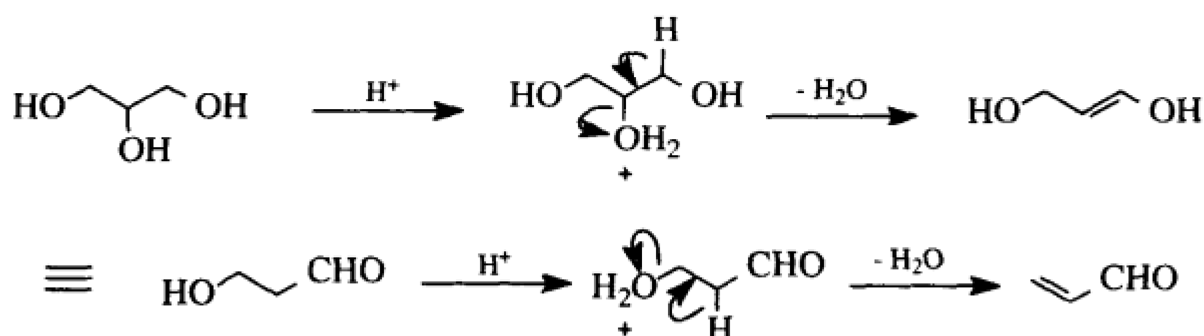
十氢喹啉

3. 喹啉及其衍生物的合成　合成喹啉及其衍生物的方法是斯克劳普（Z.H.Shraup）合成法。用苯胺（或其它芳胺）、甘油、硫酸和硝基苯（相应于所用芳胺）等共热，即可得喹啉。

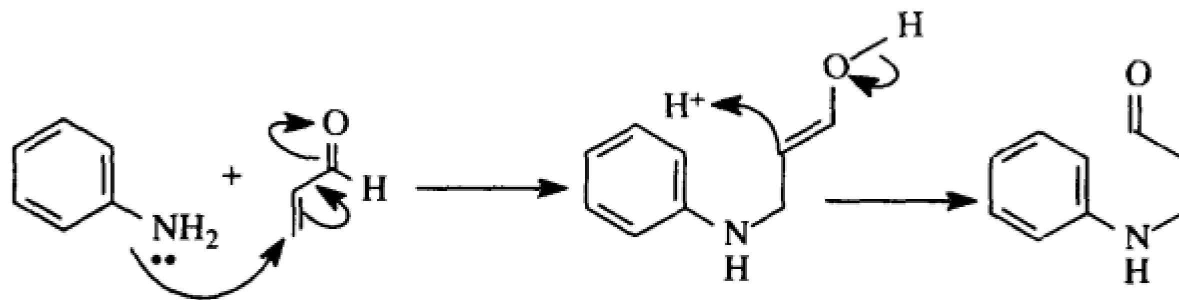


反应过程包括如下步骤：

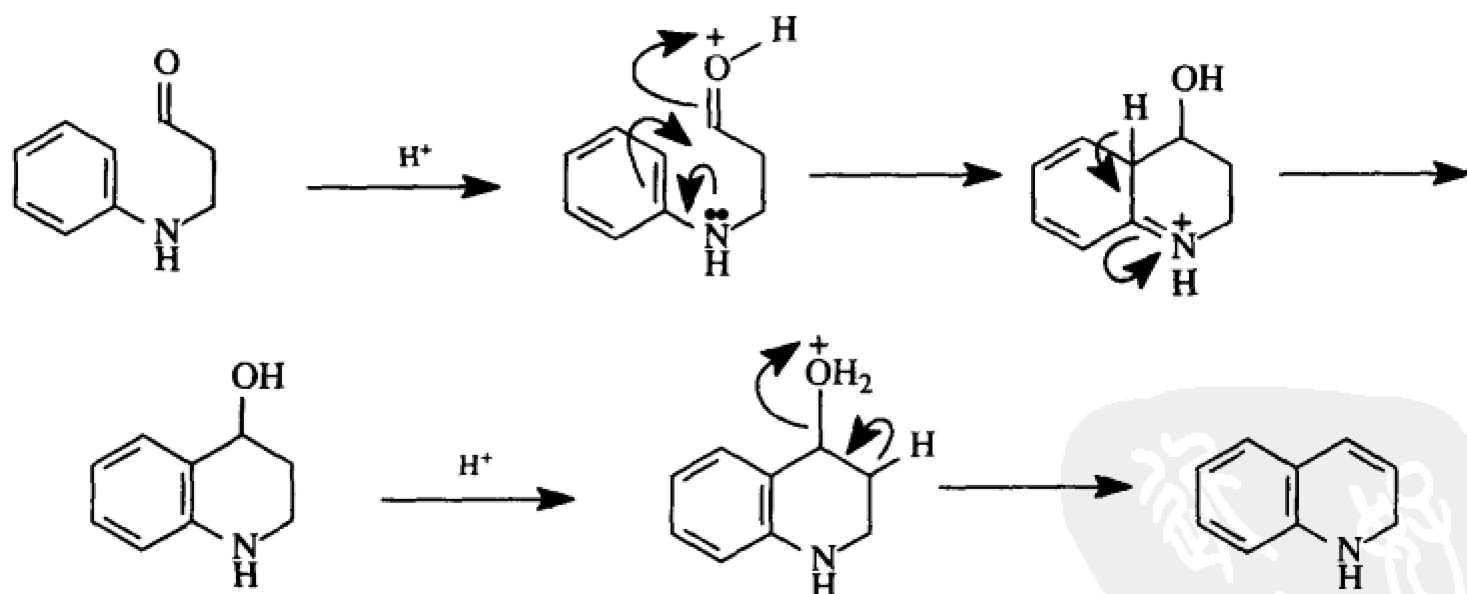
（1）甘油在浓硫酸作用下脱水生成丙烯醛：



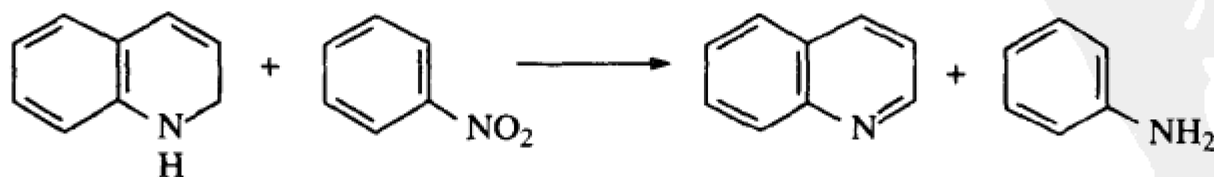
（2）苯胺作为亲核试剂对丙烯醛的麦克尔加成：



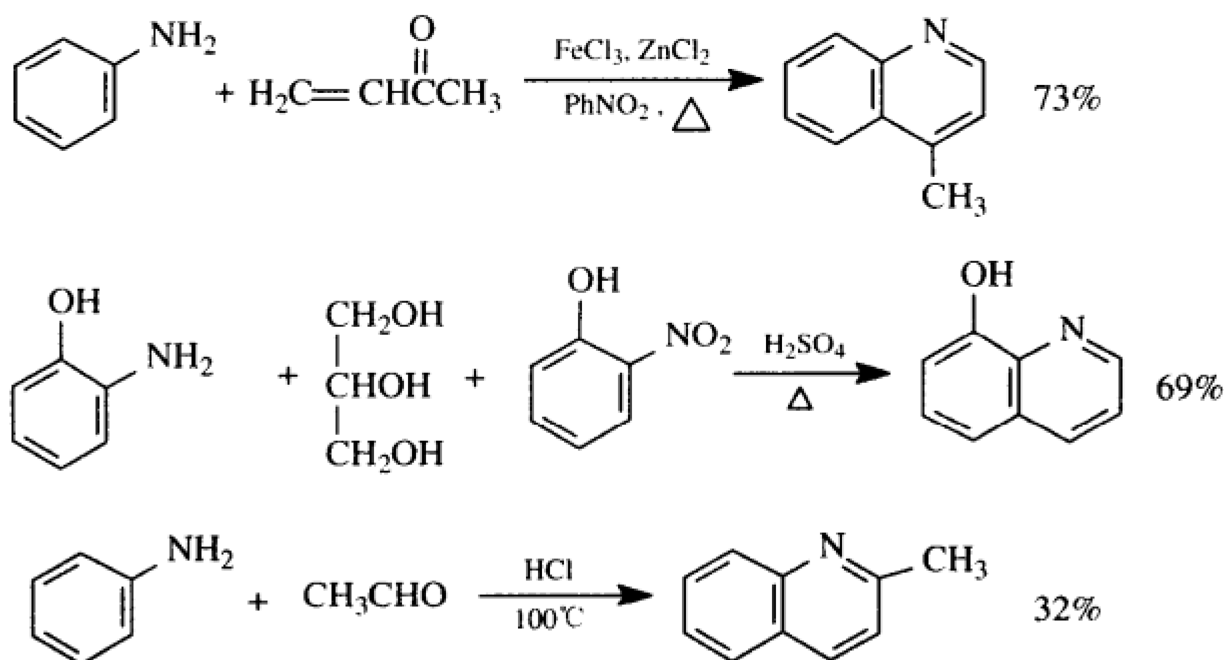
（3） 醛质子化通过烯醇式，在酸的催化下发生脱水而关环，得二氢喹啉：



（4）二氢喹啉与硝基苯作用脱氢成为喹啉，而硝基苯则被还原成苯胺，作为原料参与喹啉的合成：

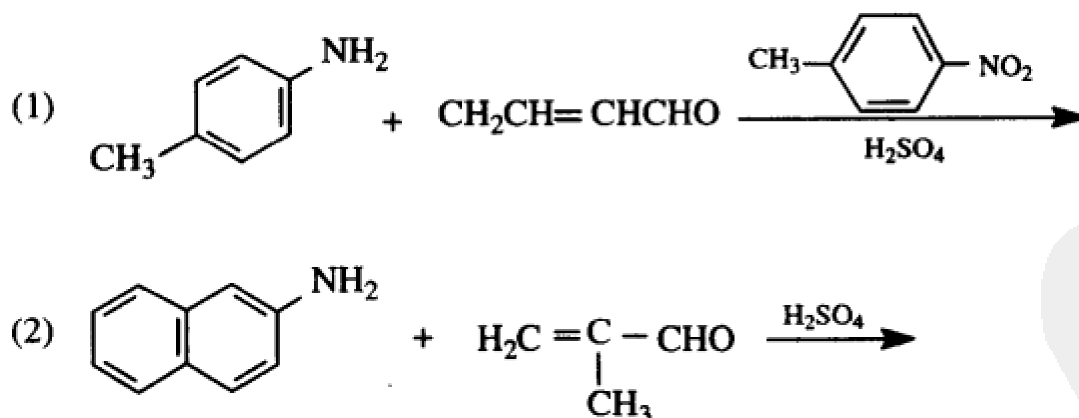


若以α，β-不饱和醛、酮代替甘油与取代的苯胺反应，则可得到喹啉衍生物。也可用磷酸或其它酸代替硫酸。

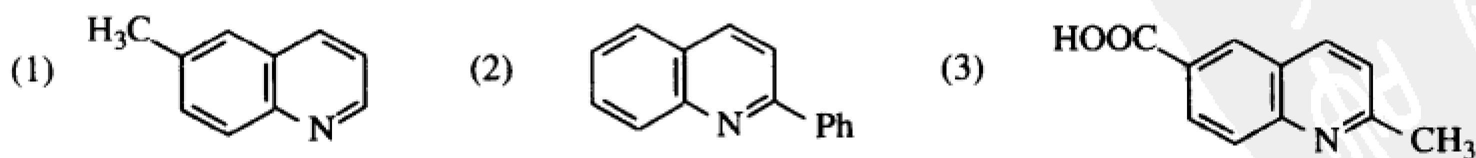



**Zdenko Hans Skraup**（斯克劳普）（1850-1910）出生于捷克斯洛伐克首都布拉格（Prague）的一个音乐之家，他的叔叔是捷克国歌的作曲者。1866-1871 年，他进入布拉格的德国技术学校，然后迁到维也纳。Skraup 于 1875 年获 Giessen（德国吉森）大学博士学位，1881 年在维也纳被聘为教授。Skraup 是 Graz（奥地利格拉茨）科技大学前任化学教授 Rochlede 和 Lieben 的学生，1887 年他被请回 Graz 大学任化学教授，并于 1903 年任该校校长。Skraup 主要从事有机化学、天然产物以及生理化学领域的研究，他最著名的科学贡献是 Skraup 喹啉合成法，1880 年他出版的著作《喹啉合成》为每一位化学家所熟知。

练习题 14.13　给出下列反应产物。



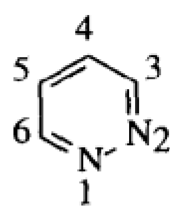

练习题 14.14　以苯或甲苯为起始物，合成下列化合物？



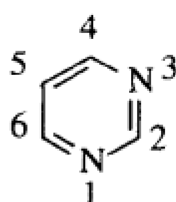
### （三）含两个氮原子的六元杂环

含两个氮原子的六元杂环有六元单环杂环体系和苯并六元稠杂环体系。本章介绍两个氮原子的六元杂环单环体系。

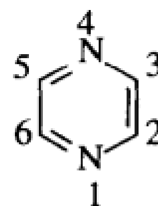
含有两个氮原子的六元杂环体系称作二嗪类，因两个氮原子在环中的相对位置不同，二嗪类有三种异构体，其结构和名称如下：




哒嗪
pyridazine




嘧啶
pyrimidine




吡嗪
pyrazine

哒嗪、嘧啶、吡嗪是许多重要的杂环化合物的母核，这些母核在自然界中并不存在，可在实验室中合成得到。

嘧啶，又叫间嗪，是这个环系中最重要的一个。含嘧啶环的化合物广泛存在于动植物中，并在动植物的新陈代谢中起重要作用。作为生命现象与遗传现象的物质基础--核酸（RNA 及 DNA）中的碱基之一即含有嘧啶环。嘧啶环也是某些维生素及合成药物（如磺胺药物及巴比妥药物等）的重要结构部分。自然界中有多种吡嗪衍生物，最早的一种是 1879 年在甜菜糖蜜中发现的；哒嗪衍生物尚未发现其在自然界中存在。吡嗪和哒哒嗪衍生物在医药中也占有相当重要的地位。

**表 14-2　三种二嗪的物理常数**

| | 哒嗪 | 嘧啶 | 吡嗪 |
|---|---|---|---|
| 偶极矩 | $13.1\times10^{-30}$C· m | $6.99\times10^{-30}$C· m | 0 |
| 熔点/℃ | -6.4 | 22.5 | 54 |
| 沸点/℃ | 207 | 124 | 121 |
| $pK_a$ | 2.33 | 1.30 | 0.65 |

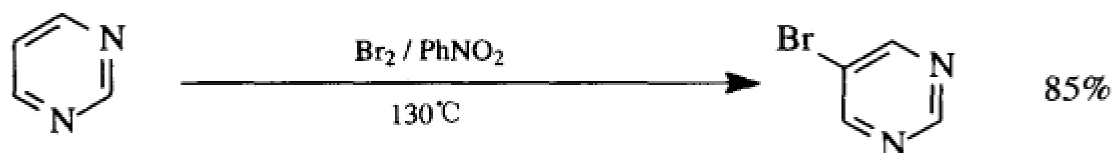
二嗪类化合物主要的物理常数见表 14-2。二嗪类可以看作是苯中的两个-CH=基团被两个氮原子取代的产物，属于芳杂环化合物，其键长介于单键和双键之间，芳杂环都是平面型分子。二嗪类环上的两个氮原子，其电子构型与吡啶中的氮原子相同，各有一对未共用电子对，位于不等性的 $sp^2$ 杂化轨道上，能与水经氢键缔合。哒嗪与嘧啶因结构的不对称性，分子有一定极性，故哒嗪和嘧啶可与水混溶，吡嗪因分子极性小而水溶性略小。

二嗪类化合物虽然含有两个氮原子，但它们都是一元碱，而且碱性都比吡啶弱。当一个氮原子与酸作用质子化变为正氮离子后，它的吸电性大大增强，使另一个氮原子电子云密度大大降低，很难再质子化，故为一元碱。

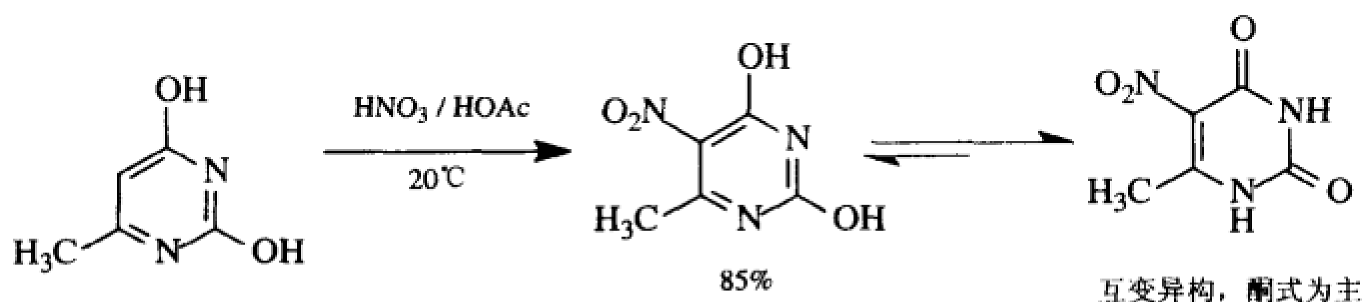
三种二嗪类化合物,由于两个氮原子的强吸电子作用，与吡啶比较，亲电反应更难发生，而亲核取代反应则易于发生，也难被氧化。

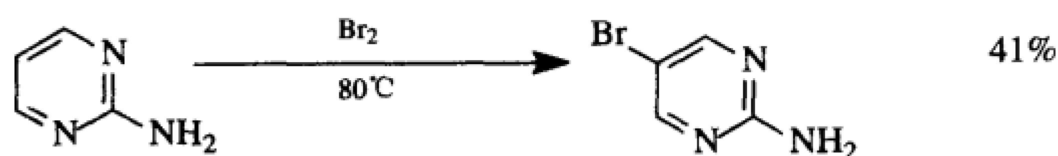
如嘧啶的 2,4,6－位分别处于两个氮原子的邻位或对位，受双重吸电子的影响，电子云密度最低，易发生亲核取代反应；而 5-位对两个氮来说都是间位，电子云密度降低相对最少，是唯一有可能发生亲电取代反应的位置，该位置相当于吡啶的 3-位，对亲电试剂进攻比较敏感。嘧

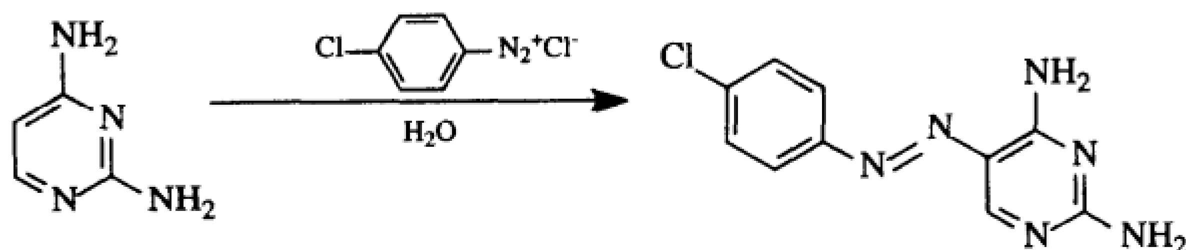
啶或烷基取代嘧啶，其硝化、磺化都很难进行，但可发生卤化反应，卤代发生在电子云密度相对较高的5-位。例如：



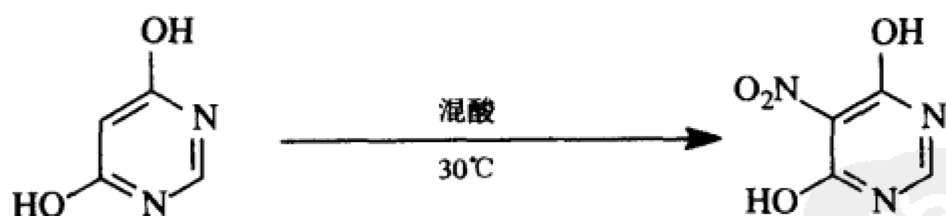

当嘧啶环上的邻位或对位（2,4,6-位）连有强活化基团，如-OH，-$NH_2$等时，则硝化、磺化、重氮偶合等亲电反应可以进行。例如：



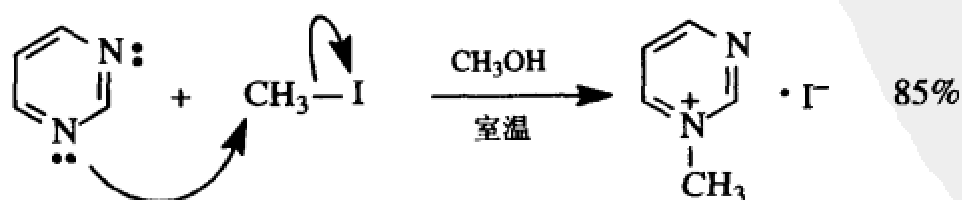




又如在制备合成药物维生素$B_4$过程中，4,6一二羟基嘧啶在30℃左右即能用混酸进行硝化：

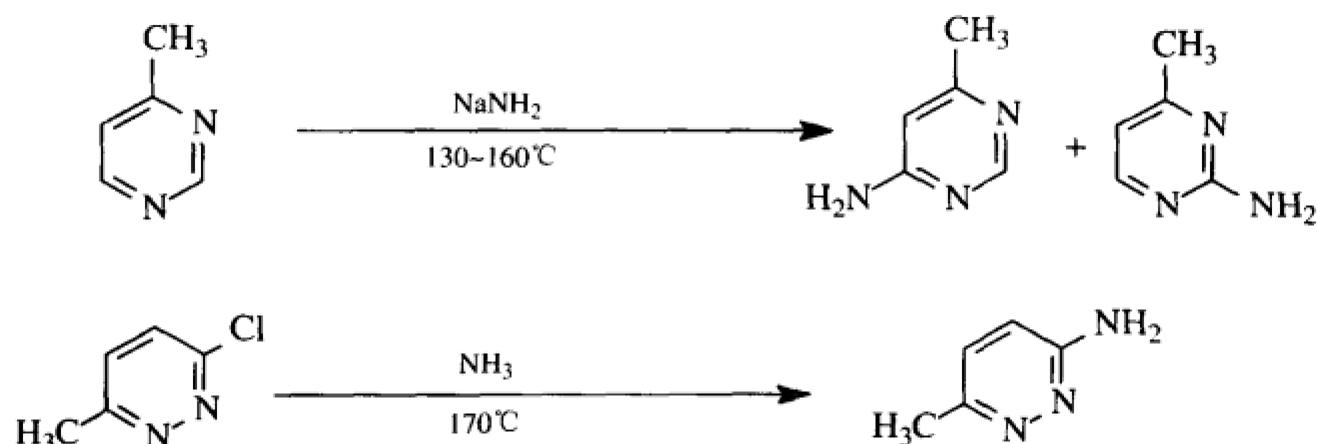



二嗪类化合物与卤代烷亦可发生亲核反应生成季铵盐，通常生成单季铵盐，生成双季铵盐则较困难：

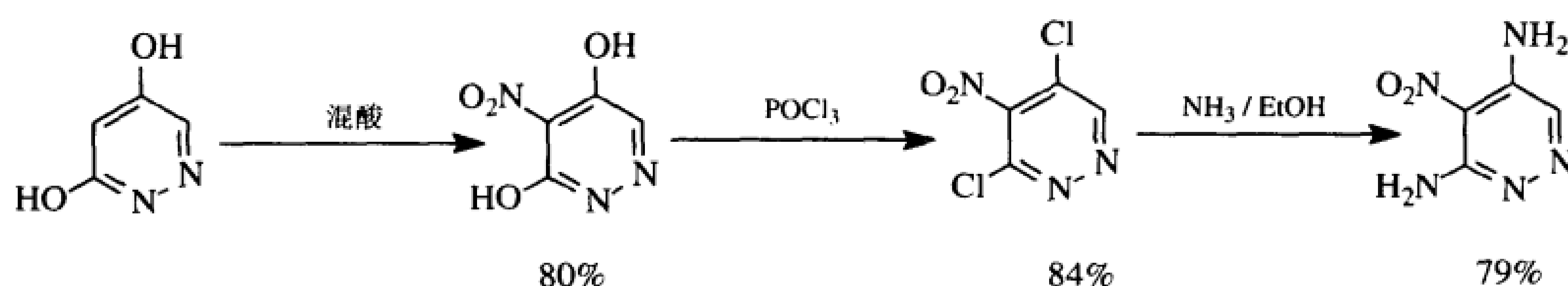



二嗪可以与亲核试剂发生反应，亲核取代反应主要在2,4,6-位上进行，这些位置相当于吡啶中的2,6-位。例如嘧啶或哒嗪与氨基钠反应可以引入氨基，反应发生在环上电子云密度较小

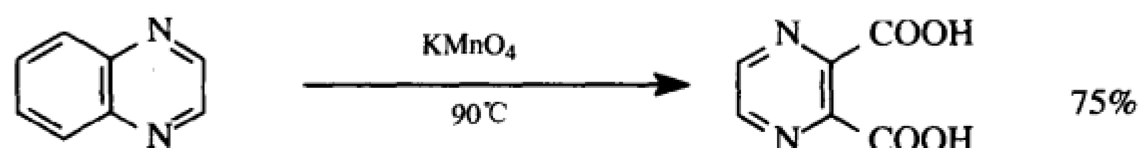
的位置。当这些位置为卤素时，亲核取代反应更容易进行。例如：



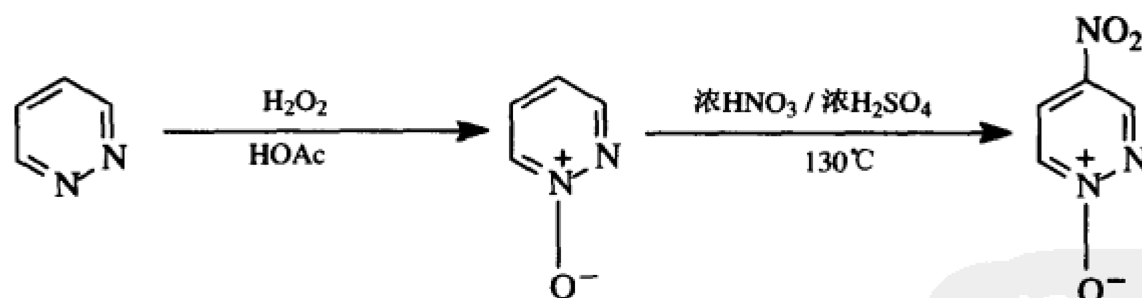

下列维生素 $B_4$ 中间体的化学合成路线可根据嘧啶衍生物的反应性能得到解释：



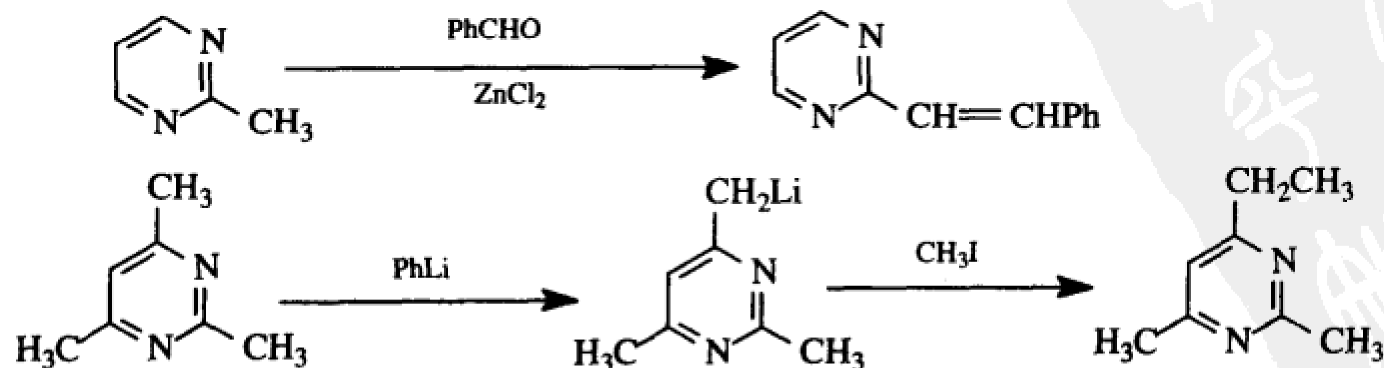

二嗪类不易被氧化，苯并二嗪及其衍生物氧化时，苯环作为邻位的取代基团易被破坏，变为二羧酸：



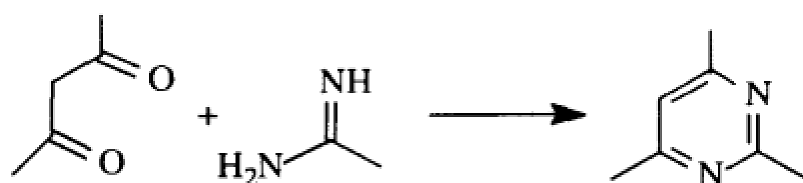

和吡啶类似，二嗪类与过酸或 $H_2O_2$ 反应，主要生成二嗪的单 *N*-氧化物，此 *N*-氧化物与吡啶的 *N*-氧化物类似，容易发生亲电、亲核反应进行：



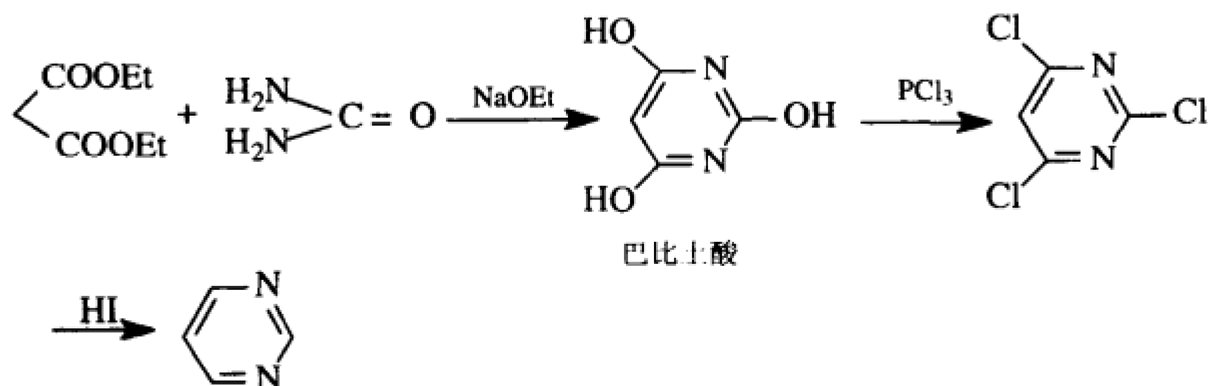

除 5-烷基嘧啶外，其它烷基二嗪类侧链上的$\alpha$–H均很活泼，都能进行类似醇醛缩合的反应、烷基化反应等。例如：

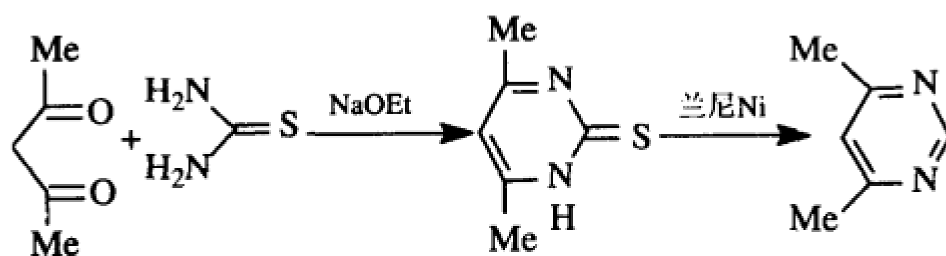


嘧啶环是生理及药理上都非常重要的环系。在合成中，嘧啶环的形成主要途径是 1,3-二羰基化合物与二胺缩合。常用的二胺有尿素、硫脲、胍、脒等，而 1,3-二羰基化合物可以是丙二酸酯、*β*-酮酸酯、*β*-二酮等。一般式为：

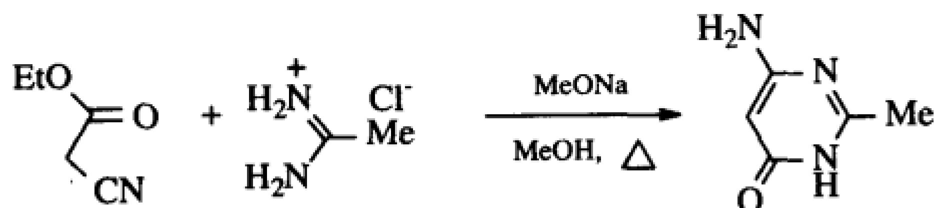



几个实例如下：



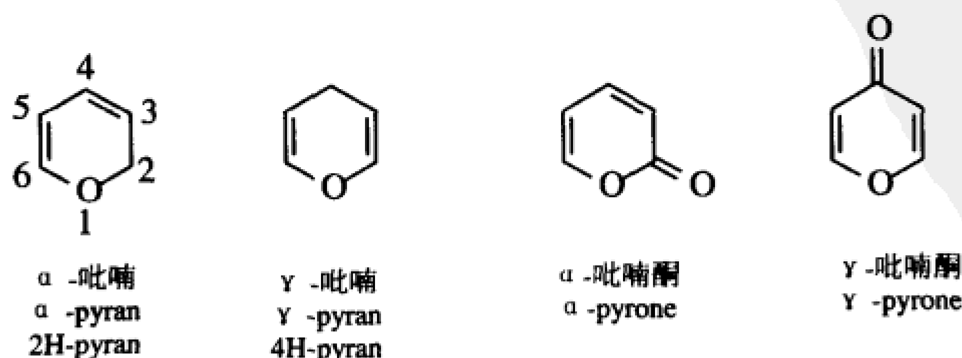




氰乙酸酯也能与二胺类化合物反应，生成嘧啶衍生物：

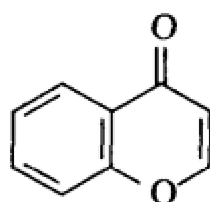



**（四）含氧原子的六元杂环**

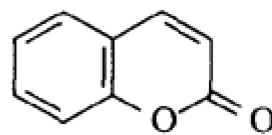
最简单的含氧六元杂环是吡喃。它的环上有两个双键，根据双键位置的不同，有*α*-和*γ*-两种异构体，其中*α*-吡喃又称 2*H*-吡喃，*γ*-吡喃又称 4*H*-吡喃。未取代的吡喃在自然界至今尚未发现，但 4*H*-吡喃已合成得到。自然界中常见到的是它的羰基衍生物，称为吡喃酮：



γ-吡喃酮是相当稳定的晶形化合物，而α-吡喃酮则不稳定，放置后可慢慢自身聚合。吡喃酮与苯环的稠合产物--香豆素及色酮环系出现在多种天然或合成药物成分的结构中。



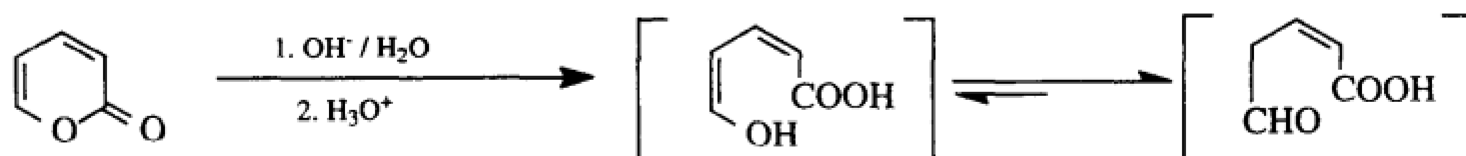
色酮



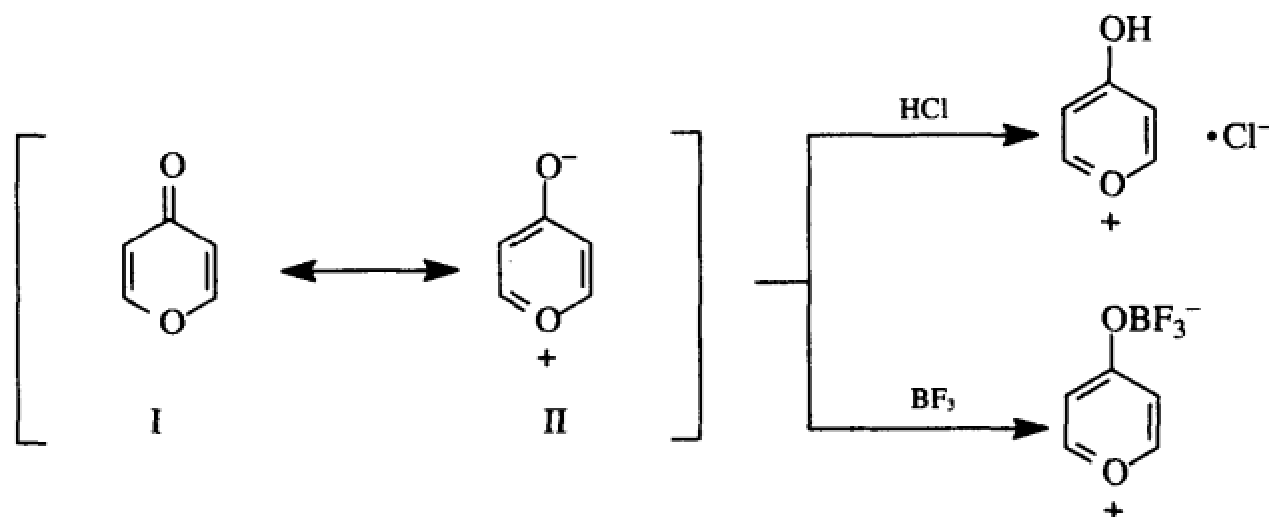
香豆素

吡喃本身具有烯醚结构，很不稳定。由于环中不含有（4*n*+2）电子的大π键，所以吡喃及其衍生物没有芳香特性。

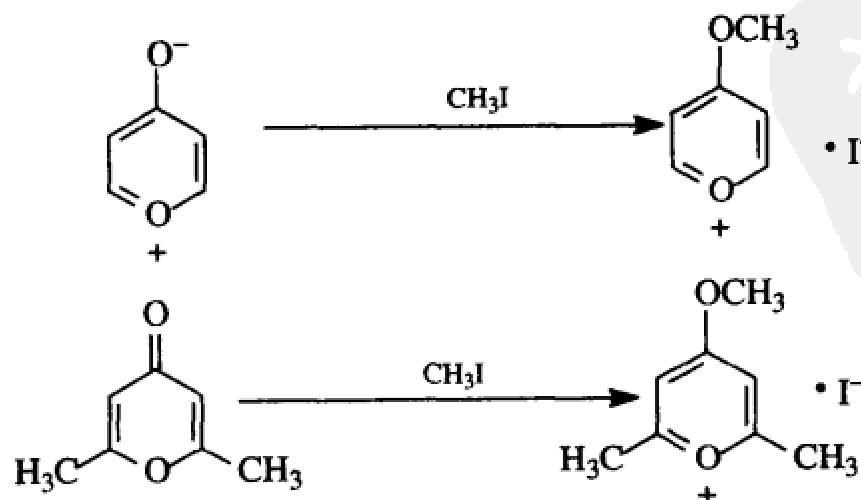
α-吡喃酮是一个不饱和内酯，γ-吡喃酮可视为插烯内酯,它们不具有羰基的典型性质，例如不能与羟胺、苯肼等反应生成肟、腙等，也不发生碳碳双键的反应。但在碱性条件下可发生酯的水解反应而开环。例如：




γ-吡喃酮与无机酸、路易斯酸作用可生成锌盐。通常醚的锌盐是不稳定的，遇水即行分解，而γ-吡喃酮的锌盐却非常稳定，这是因为吡喃酮环成盐后变为一个芳香体系，因而增加了它的稳定性。例如：




成盐后的结构类似于苯酚及其衍生物，故可发生类似苯酚的反应，如甲基化反应：



# 三、五元杂环化合物

与六元杂环相类似，五元杂环包括含有一个杂原子和多个杂原子的，其中杂原子主要是氮、氧、硫原子。另外还有杂环与苯环或与其它杂环稠合的多种环系。表 14-3 列举了一些五元杂环化合物的物理性质。

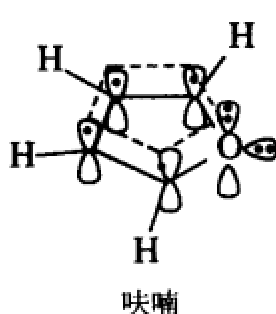
**表 14-3 一些五元杂环化合物及物理性质**

| 结构式 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 名称 | 吡咯 | 呋喃 | 噻吩 | 吲哚 | 苯并呋喃 | 咔唑 |
| 沸点/℃ | 130~1 | 31.4 | 84.4 | 254 | 174 | 355 |
| 熔点/℃ | -- | -85.6 | -38.2 | 52.2 | <-18 | 247~8 |
| 密度（$10^3$kg/$m^3$） | 0.9691 | 0.9514 | 1.0649 | 1.22 | 1.0913 | -- |

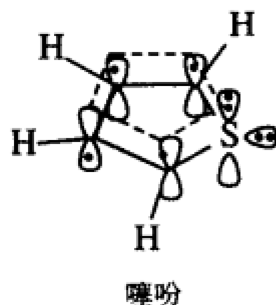
**（一）吡咯、呋喃、噻吩**

含一个杂原子的五元杂环中最重要的吡咯、呋喃、噻吩都是芳香杂环，它们的结构、性质和合成方法有许多共同点。

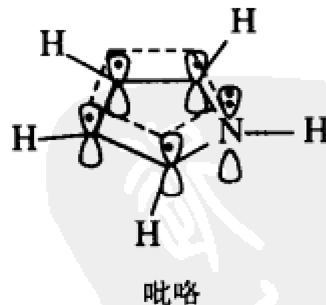
1. 电子结构及芳香性　近代物理方法测知，吡咯、呋喃、噻吩这三个化合物都是平面型分子，杂环中碳原子之间以及碳原子与杂原子都是以 $sp^2$ 杂化轨道相连，组成σ键，每个碳原子及杂原子都剩余一个未参与杂化的 $p$ 轨道，相互侧面重叠形成封闭的大$\pi$键；碳的 $p$ 轨道中一个 $p$ 电子，杂原子的 $p$ 轨道中有两个 $p$ 电子，大$\pi$键的$\pi$电子数符合 4n+2 规则，因此这些杂环或多或少地具有与苯类似的性质，具有一定程度的芳香性。杂原子的三个 $sp^2$ 杂化轨道，有两个分别与碳原子组成σ键，第三个 $sp^2$ 杂化轨道中，吡咯有一个电子，与氢形成 N-H σ键；呋喃和噻吩各有一对未共用电子对，它们的电子结构如下所示：



呋喃



噻吩



吡咯

这三个五元杂环化合物中，组成的大$\pi$键不同于苯和吡啶，五个原子的 $p$ 轨道中含有六个 $p$ 电子，有两个是由杂原子的 $p$ 轨道贡献的。总的来说环上的电子较富，环碳原子的电子云密度升高，因此，也可以将这一类杂环称为“多$\pi$”（或富电子）芳杂环，多$\pi$芳杂环的芳香稳定性不如苯环，它们与“缺$\pi$”六元芳杂环在性质上有显著区别。可以预见，它们进行亲电取代反应比苯和吡啶容易。

2. 物理性质　三种五元杂环的键长及键角如表 14-4 所示，从键长数据来看，在吡咯、呋喃、噻吩环的共轭体系中，键长没有完全均匀化。

**表 14-4　五元杂环的键长和键角**

| | | ∠1 | ∠2 | ∠3 | C-Z 键长（pm） |
|---|---|---|---|---|---|
| (3, 2, 1, Z) | 吡咯 | 108.9 | 108.1 | 107.5 | 138 |
| | 呋喃 | 108.6 | 110.7 | 106.0 | 137 |
| | 噻吩 | 92.2 | 111.5 | 112.4 | 172 |

五元杂环化合物形成封闭的芳香共轭体系，与苯环类似，在 $^1$H-NMR 中，其环外的质子处于去屏蔽区，故环上氢吸收峰移向低场，化学位移（δ）一般在 7 左右。例如：

| (Z, α, β) | 吡咯 | 呋喃 | 噻吩 |
|---|---|---|---|
| αH | 6.62 | 7.40 | 7.19 |
| βH | 6.15 | 6.30 | 7.04 |
| NH | 7.25 | | |

芳香及饱和五元杂环的偶极矩方向及数值如下：

O: $2.33\times10^{-30}$C·m　　S: $1.70\times10^{-30}$C·m　　N-H: $6.03\times10^{-30}$C·m

O: $5.76\times10^{-30}$C·m　　S: $6.33\times10^{-30}$C·m　　N-H: $5.25\times10^{-30}$C·m

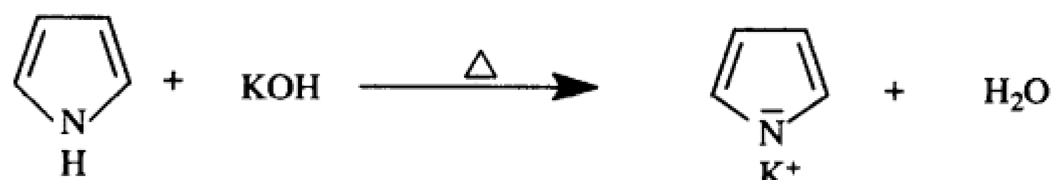
在非芳香体系（饱和）的五元杂环中，由于杂原子的吸电诱导效应，偶极矩都是负极在杂原子一端；相应的五元芳杂环的偶极矩是由两种作用力构成的--杂原子的吸电性诱导效应及相反方向的供电性共轭效应，结果是，呋喃及噻吩偶极矩数值变小，而在吡咯中，氮的给电子的共轭效应大于吸电的诱导效应，以致偶极矩的方向发生的逆转。

三个五元杂环都能溶于有机溶剂，水溶解度都小于六元杂环吡啶，这是由于杂原子与水分子缔合的倾向减弱所致，它们的水溶解度顺序为：



吡咯 > 呋喃 > 噻吩

**酸碱性**：吡咯虽具有仲胺结构，但几乎不具有碱性，这是因为氮原子 *p* 轨道上的两个电子参加了大π键的形成，不再具有给出电子对的能力，与质子难以结合的结果。相反，吡咯氮上的氢却因此变得较活泼，显示出弱酸性，其 p$K_a$=17.5。所以，吡咯能与强碱如金属钾及固体氢氧化钾共热成盐：

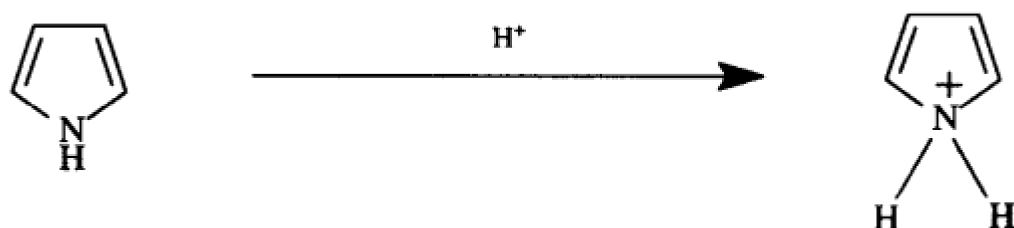



呋喃中的氧也因参与形成芳香大π键而不具备一般醚的弱碱性。

3. 化学反应　三个五元芳杂环属于多π芳杂环，它们的特点是比苯容易发生亲电取代反应，其反应活性顺序是：



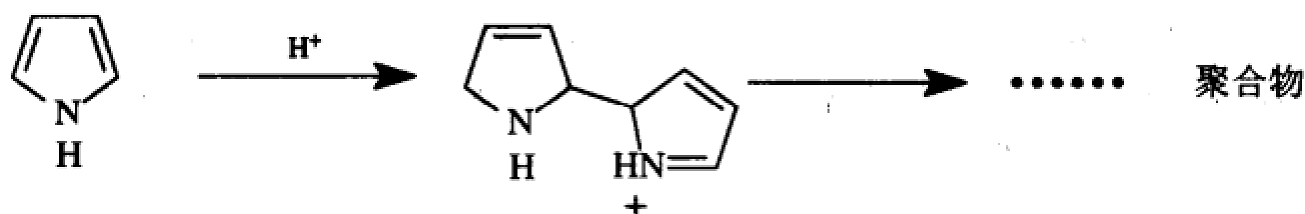

必须注意的是，虽然上述三种五元芳杂环较易发生亲电取代反应，但它们对氧化剂、酸性介质也很敏感，特别是吡咯和呋喃遇强酸时，杂原子将不同程度地被质子化，因而破坏了原来稳定的芳香大π键，呈现出共轭二烯的性质，容易发生聚合、氧化、开环等副反应。



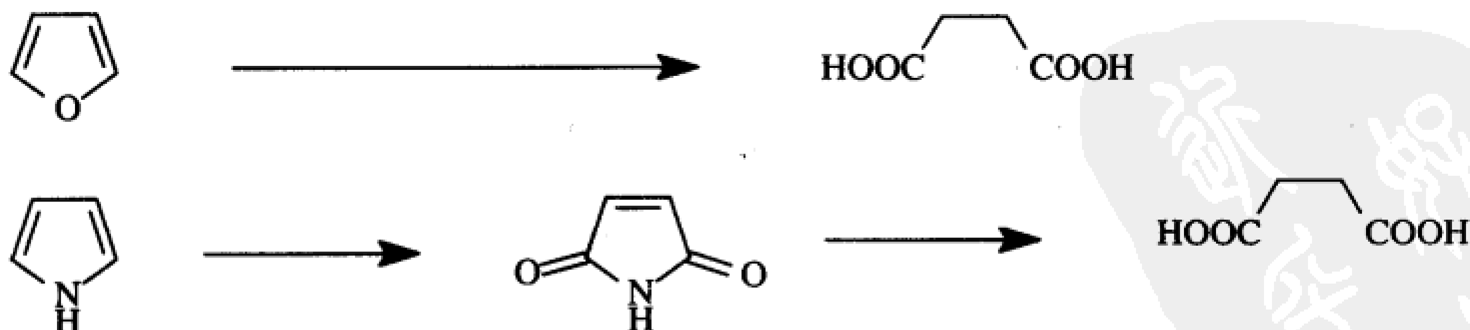

呋喃，尤其是环上有供电子基团时，与亲电试剂反应常伴随有碳上的质子化，接着发生开环或聚合。例如，呋喃在酸性条件下极易水解破坏：




吡咯在酸的催化作用下易形成聚合物：




对氧化剂，呋喃．吡咯均较敏感，在空气作用下可以缓慢开环：

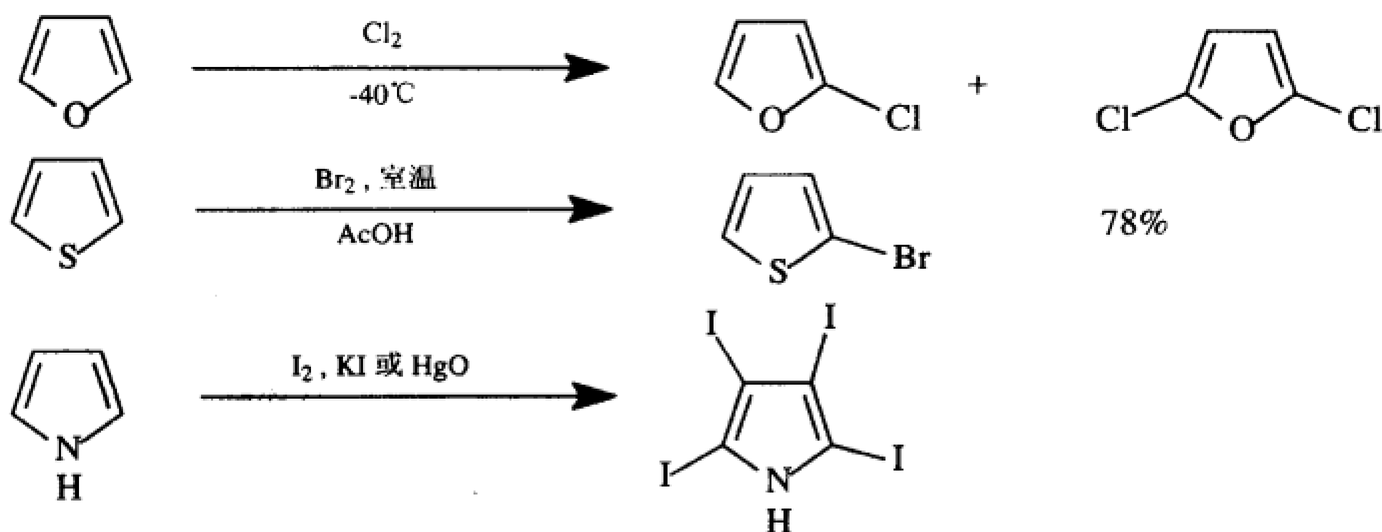



以上反应，均表现出呋喃、吡咯环的不稳定性，而噻吩相对来说比较稳定。与苯比较，环的稳定性顺序如下：

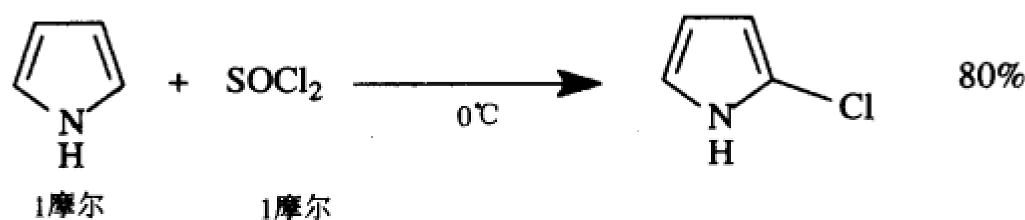


综上，在吡咯和呋喃的化学反应中，不能直接采用强酸条件进行硝化、磺化等反应，需要控制在非酸性条件、或加入脱酸剂进行反应。通常使用较温和的非质子性试剂。

（1）卤代反应：

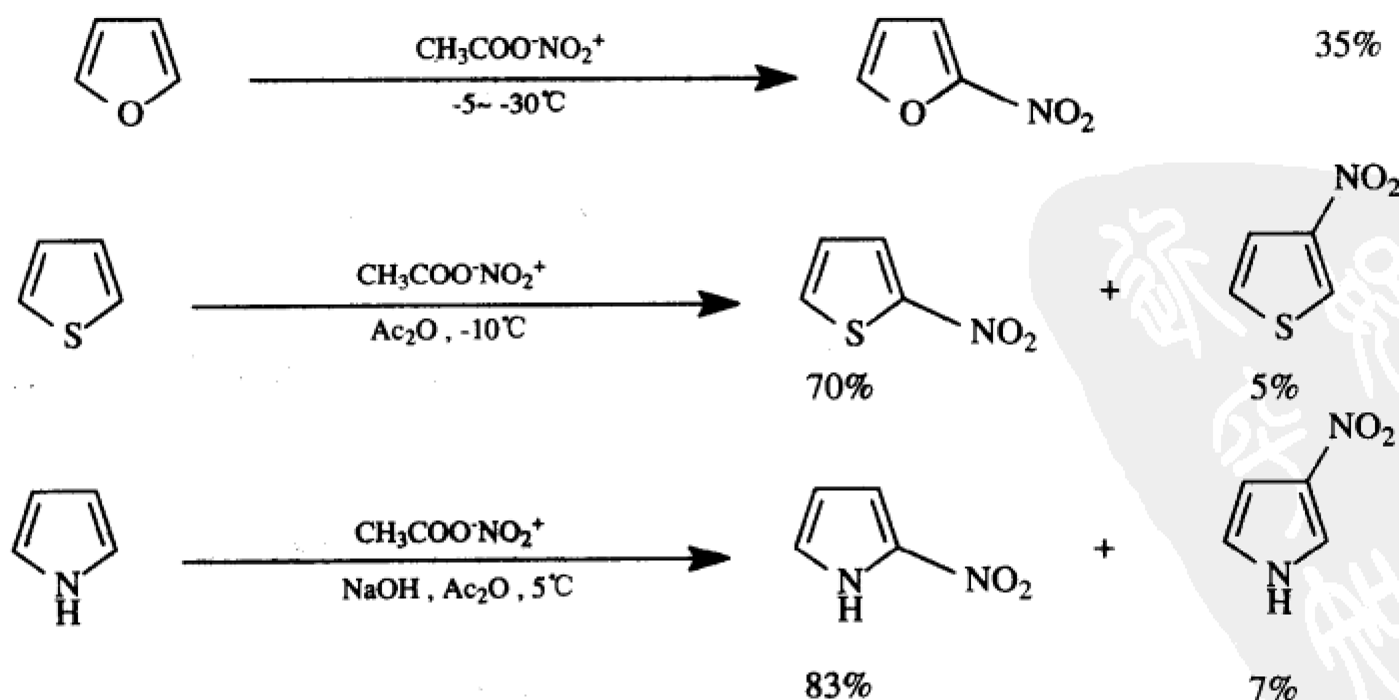



呋喃与卤素反应几乎是爆炸式地完成，反应需在低温、试剂的浓度很低的条件下，才可以顺利进行。吡咯的活性与苯胺相似，容易生成多卤代物。与等摩尔的 $SOCl_2$ 进行氯化，也可得到一氯代吡咯：

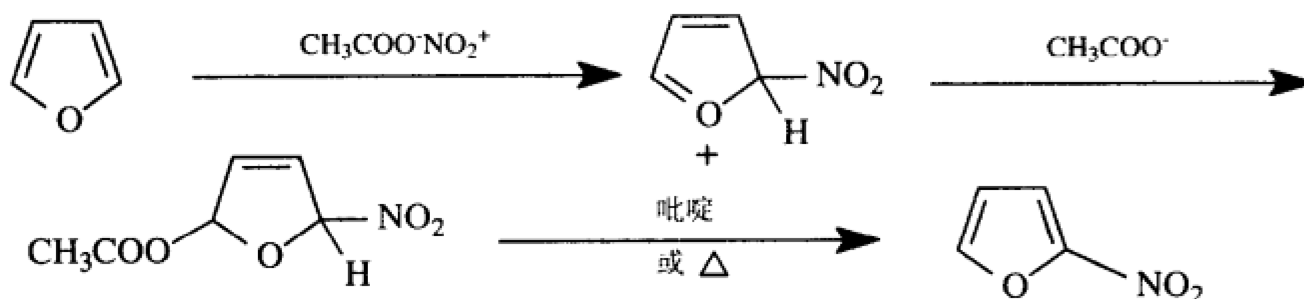



（2）硝化反应：

前已提及，呋喃和吡咯对酸、氧化剂敏感。硝酸是强氧化剂，其次，呋喃和吡咯遇强酸时，杂原子都能质子化，所以呋喃和吡咯不能使用混酸进行硝化，通常使用较温和的非质子性试剂--硝乙酐，在低温条件下进行硝化：



呋喃的硝化反应表面上看是直接发生亲电取代--硝化反应，但实际上经过了先加成、后消除的反应过程：

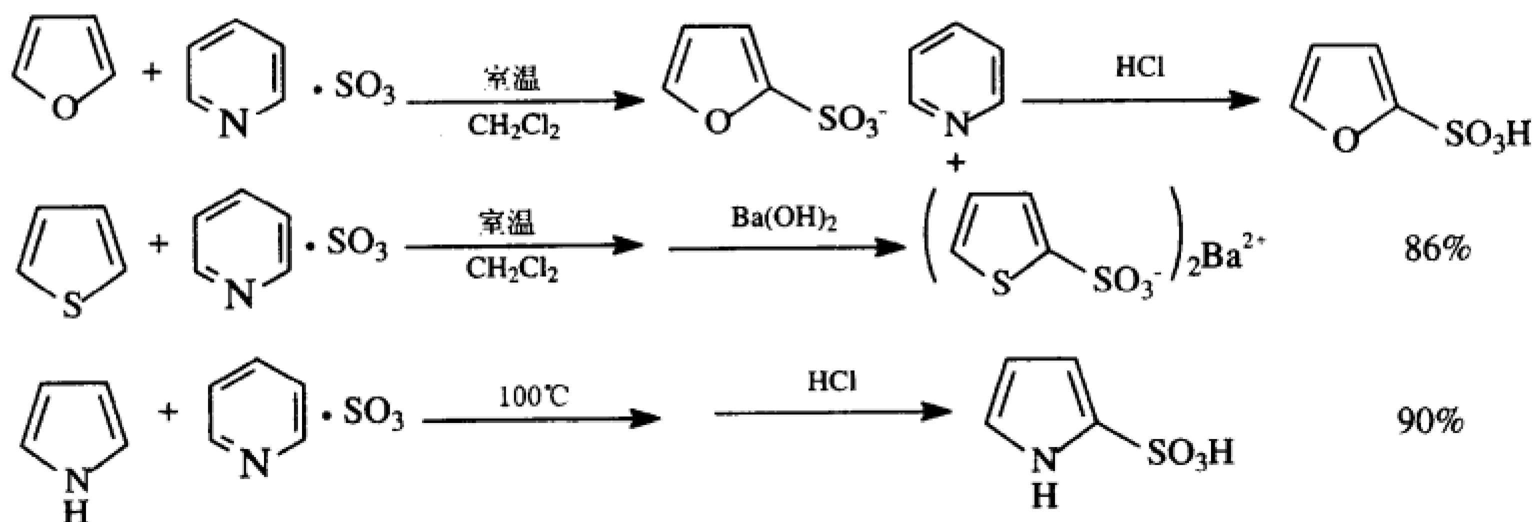


噻吩虽可以用常规的硝化试剂进行硝化，但反应非常猛烈，有时会发生爆炸，故宜采用温和的硝乙酐进行硝化反应。

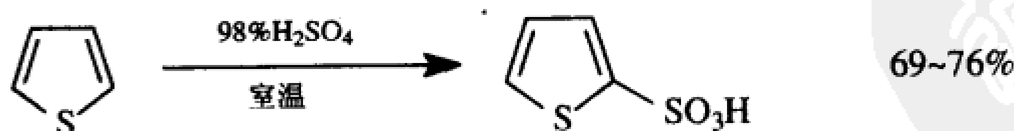
注意：非质子的硝化试剂--硝乙酐为无色发烟性液体，有爆炸性，需临用现制。方法是：将欲硝化的物质溶于乙酐中，充分冷却，控制温度下滴入硝酸，则按下式生成硝乙酐，并立即发生硝化反应：



（3）磺化反应：呋喃、吡咯、噻吩也需要避免直接用硫酸进行磺化，常用温和的非质子的磺化试剂，如用吡啶与三氧化硫反应生成的盐作为磺化剂进行反应：



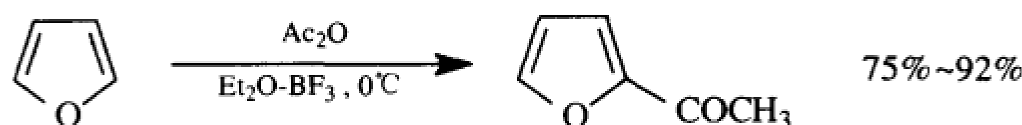
由于噻吩比较稳定，可以直接用硫酸进行磺化，但产率不如上述试剂所得的高：



练习题 14.15 噻吩-2-磺酸可溶于浓硫酸。从煤焦油分离得到的粗苯（b.p.=80.1℃）内含有少量噻吩（b.p.=84℃）。请提出制备无噻吩纯苯的方法。

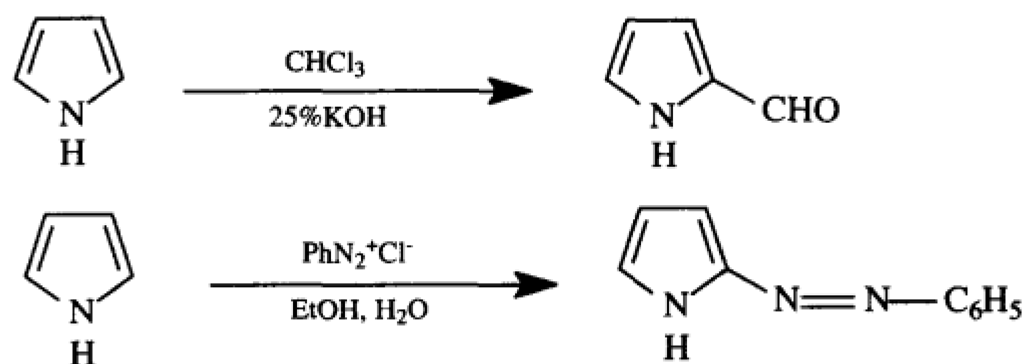
（4）傅克-酰基化：五元芳杂环进行傅克-烷基化与苯的烷基化类似，得到多烷基化产物，

不易分离，所以烷基化反应无实际意义。但它们进行傅克-酰基化时，可以得到一元取代的酰基产物，由于五元芳杂环的活性不同，使用的催化剂和反应条件不同。例如：

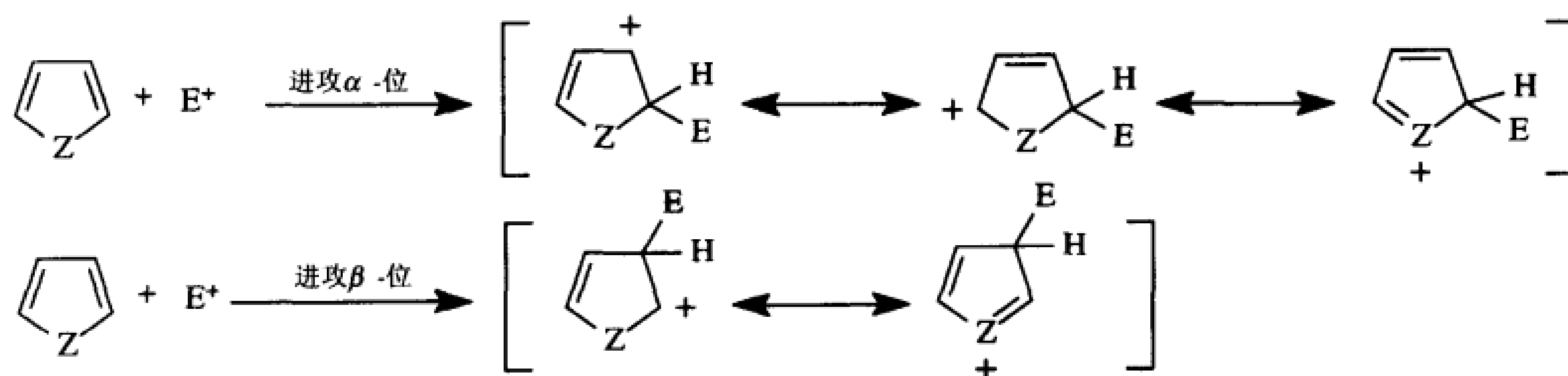



练习题 14.16　请写出噻吩、吡咯与醋酸酐反应的产物。

除上述亲电取代反应外，吡咯的性质与苯酚的性质很相似，如可以发生瑞默尔－梯门反应（Reimer-Tiemann）和与重氮盐偶合反应：



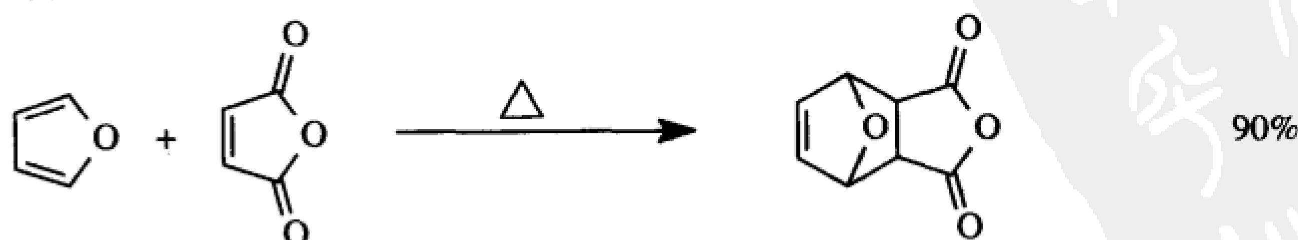

总之，呋喃、噻吩、吡咯的亲电取代反应比苯容易进行，且$\alpha$-位比$\beta$-位活泼，取代主要在$\alpha$-位进行，这一点与亲电试剂和反应物形成的中间体的稳定性有关：



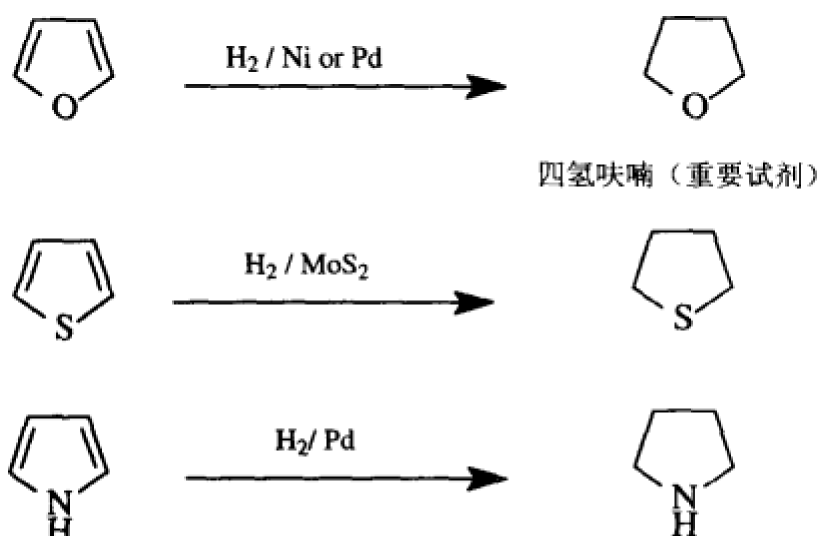

Z＝O，S，NH

由上可见，$\alpha$-位较活泼的原因是因为参与共振的极限式多，电子离域范围较广，活性中间体正离子较稳定，因此亲电取代反应容易发生在$\alpha$-位。

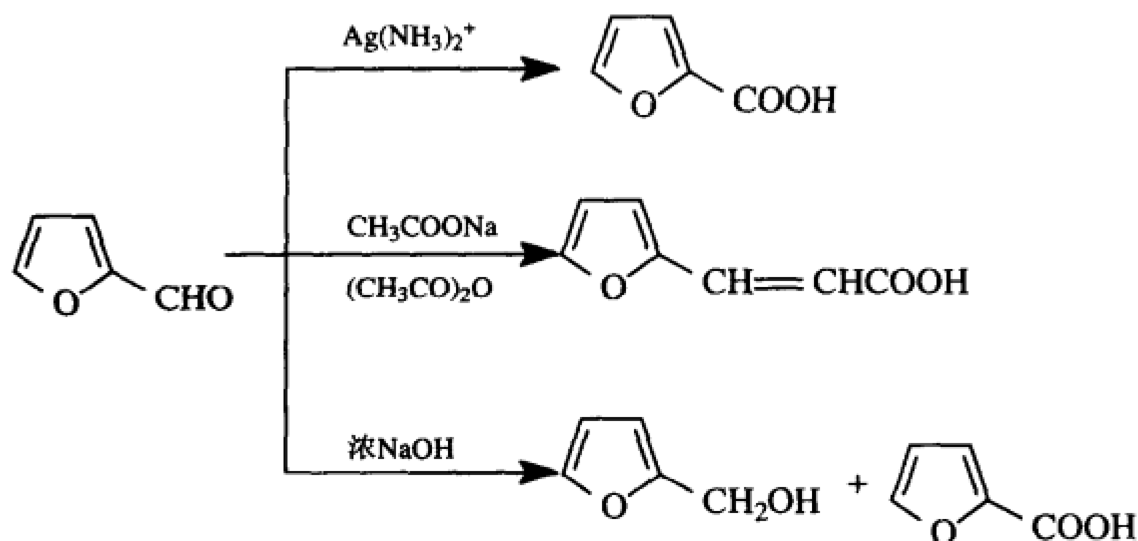
呋喃的离域能较小，环的稳定性较低，其芳香性是几个芳杂环中最差的，所以呋喃具有明显的共轭二烯性质，可以发生双烯加成类型的反应（Diels-Alder 反应）。吡咯也能发生类似的反应。




呋喃、噻吩、吡咯均可进行催化氢化反应，得到饱和杂环化合物。由于噻吩能使催化剂中毒，需使用特殊催化剂：

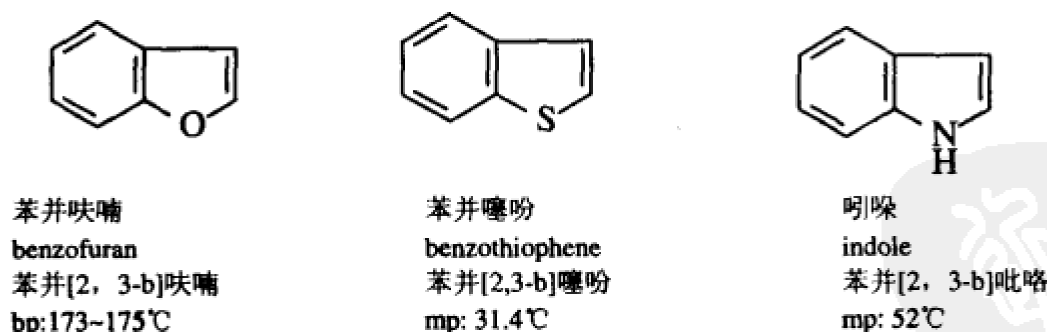



糠醛是呋喃的重要衍生物，糠醛即 2-呋喃甲醛，可由农副产品如玉米芯等来制取得到，它具有芳香醛的特征。如：




**（二）吲哚**

苯与呋喃、噻吩、吡咯公用两个碳原子稠合而成的苯并体系，称为苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚：



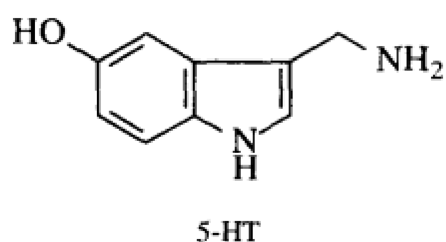

苯并呋喃
benzofuran
苯并[2，3-b]呋喃
bp:173~175℃

苯并噻吩
benzothiophene
苯并[2,3-b]噻吩
mp: 31.4℃

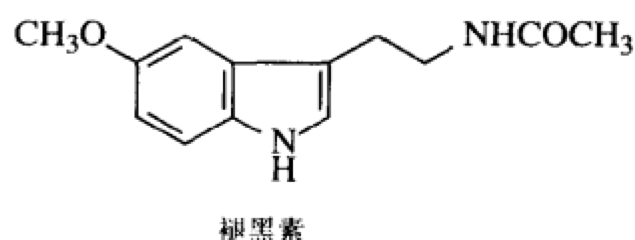
吲哚
indole
苯并[2，3-b]吡咯
mp: 52℃

上述三类化合物环碳上的质子化学位移（δ）在 6.38~7.8；氮上质子的化学位移（δ）为 7.04。在这三类化合物中，以吲哚环系最为重要，因此下面对吲哚环系进行一些介绍。

吲哚为白色片状结晶，具有极臭的气味，但极稀浓度的吲哚则有花香气味，可以作香料用。吲哚及其衍生物在自然界分布很广，如蛋白质水解所得的色氨酸，天然植物激素$\beta$-吲哚乙酸，一些生物碱，如蟾蜍毒素、利血平、毒扁豆碱等都是吲哚的衍生物。许多吲哚衍生物具有重要的生理与药理活性，如 5-羟色胺（5-HT）．褪黑素（malotonin）等。

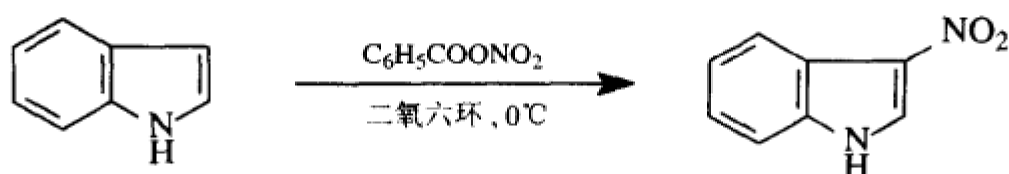


5-HT



褪黑素

苯环与吡咯环稠合形成吲哚后，其性质发生了变化，如共轭体系增长，所以吲哚比吡咯稳定；它的碱性比吡咯还要弱，其共轭酸的 p$K_a$= -3.5，N-H 的酸性稍强 p$K_a$=17.0；稠合后亲电反应活性比吡咯低，但比苯高，故亲电取代反应在杂环上进行，且反应发生在$\beta$-位。由于强酸能使吲哚环系发生聚合，需避免在强酸条件下进行反应。例如：




练习题 14.17　写出吲哚与 $PySO_3$、$Br_2$、$PhN_2^+Cl^-$反应的产物。

吲哚的亲电取代反应易在$\beta$-位上发生，其原因可用反应活性中间体正离子的稳定性来解释。当亲电试剂 $E^+$进攻$\alpha$-位和$\beta$-位时，生成活性中间体的极限式如下：

进攻$\alpha$-位：

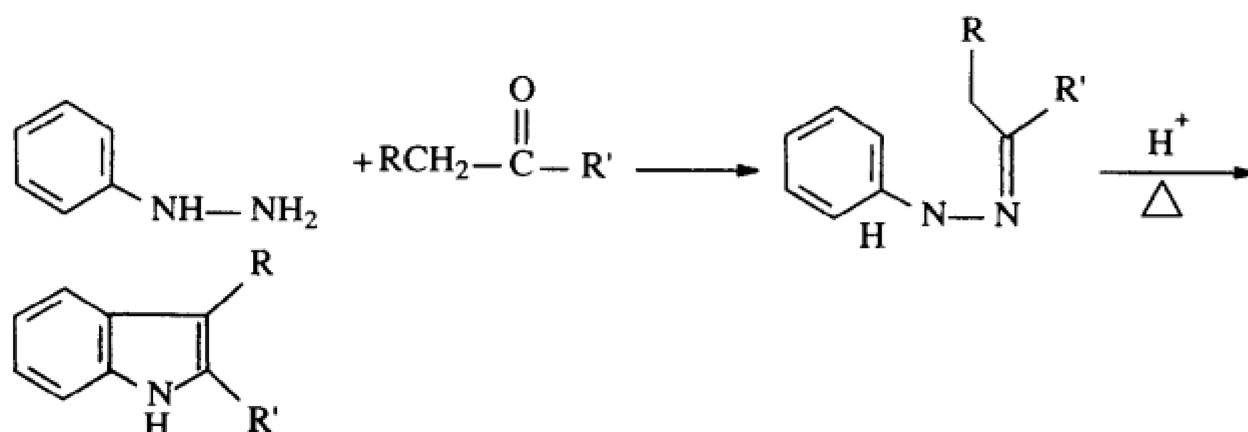



进攻$\beta$-位：

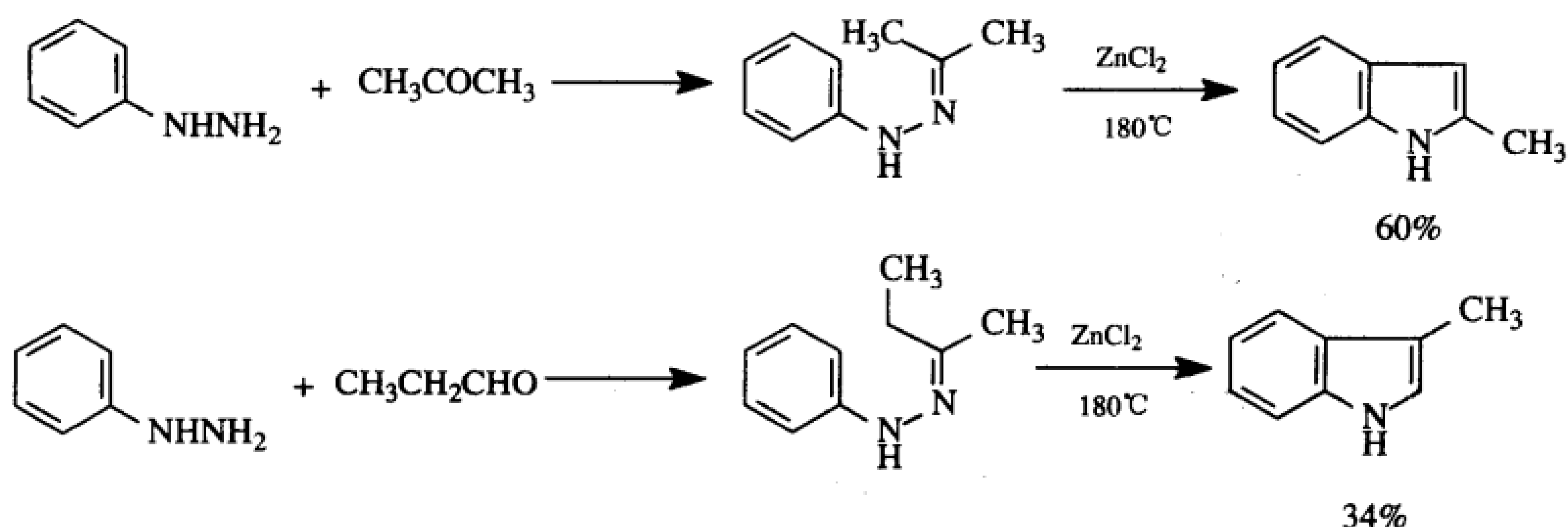



当亲电试剂 $E^+$进攻$\alpha$-位时，在两个极限式中只有一个具有完整的苯环结构；而进攻$\beta$-位时，两个极限式都具有完整的苯环结构。因此进攻$\beta$-位的活性中间体较稳定，反应易进行。

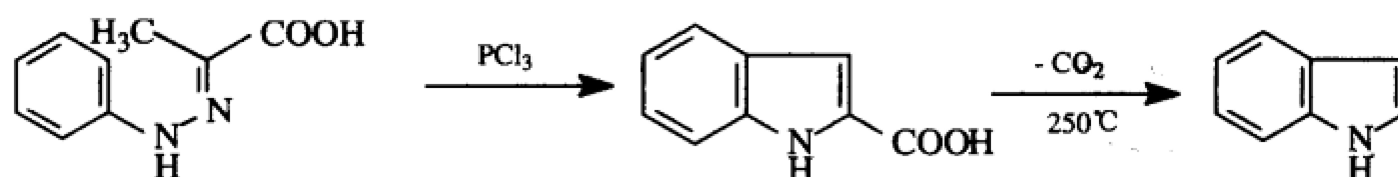
合成吲哚环系重要而被广泛应用的方法是费歇尔合成法（Fisher-indol synthesis），它是用苯腙在酸催化下加热重排消除一分子氨得到 2-取代或是 3-取代吲哚衍生物。实际上常可用醛或酮与等摩尔苯肼在酸中回流生成苯腙，然后在酸催化下进行重排、消除脱氨，即可得到吲哚衍生物。由于可用各种羰基化合物和各种取代苯肼制备相应的吲哚衍生物，故费歇尔合成法得到了广泛应用。其反应机理如下：



具体实例如:



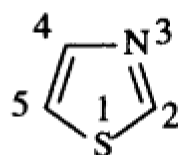
要制备吲哚本身，需用丙酮酸的苯腙反应，形成 2-吲哚甲酸，然后脱羧得到吲哚，而不采用乙醛苯腙来制备：

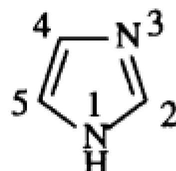


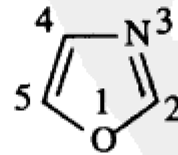
（三）含两个杂原子的五元单杂环

具有两个或两个以上杂原子的五元杂环，比较重要的均至少含有一个氮原子，其余的杂原子可以是另一个氮或是氧、硫原子。它们可以看成是吡咯、呋喃及噻吩的氮取代物，通称为唑(azole)。根据环中两个杂原子的位置不同，又可分为 1,2-唑与 1,3-唑两类。含两个杂原子的五元单杂环主要有吡唑、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑等。

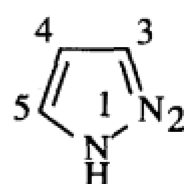
1,3-唑:

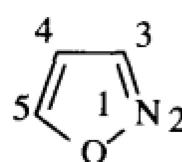

噻唑
thiazole

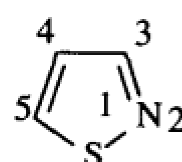

咪唑
imidazole


噁唑
oxazole

1,2-唑：


吡唑
pyrazole


异噁唑
isoxazole


异噻唑
isothiazole

含唑环系的化合物在自然界分布广泛，许多具有明显的生物活性和药用价值；许多合成药物也含有 1,3-唑和 1,2-唑环。如天然存在的组胺、毛果芸香碱、维生素 $B_1$、博莱霉素等；化学治疗药物如磺胺类药物磺胺异噁唑，解热镇痛药物氨基比林等；唑类抗真菌药益康唑、半合成的青霉素及头孢菌素氯唑西林及头孢噻肟等。

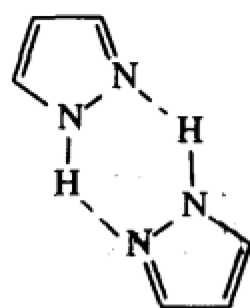
1．电子结构与芳香性　唑类可以看作是吡咯、呋喃、噻唑环上的 2 位或 3 位的 CH 换成了氮原子，这个氮原子的电子构型与吡啶中的氮原子是相同的，为 $sp^2$ 杂化，有一个 $p$ 轨道中的电子参与形成环形闭合的六电子大$\pi$键共轭体系,具有一定的芳香性，均为平面型芳杂环化合物。增加的氮原子的 $sp^2$ 轨道中有一对未共用电子，这一结构特征对它们的性质有较重要的影响。由于环上增加了一个电负性较大的氮原子，降低了环上的电子云密度，因面增强了这类化合物的稳定性。

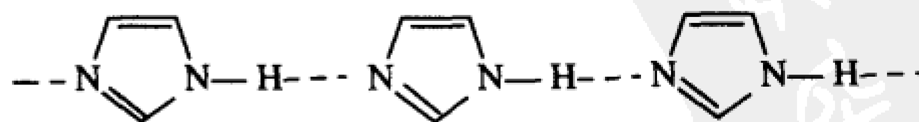
2．物理性质　几个重要的含两个杂原子的五元单杂环的物理常数见表 14-5。

**表 14-5　几个唑类化合物的物理常数**

| 结构<br>名称 | 吡唑 | 咪唑 | 噁唑 | 异噁唑 | 噻唑 |
|---|---|---|---|---|---|
| 沸点/℃ | 186~188 | 257 | 69~70 | 95~96 | 116.8 |
| 熔点/℃ | 69~70 | 90~91 | — | — | — |
| p$K_a$ | 2.5 | 7.0 | 0.8 | −2.03 | 2.4 |

由表 14-5 看出，五个唑类化合物的沸点有较大差别，吡唑和咪唑更显著，这与分子间氢键的存在有关，而线性多聚体的咪唑也比只有二聚体的吡咯的沸点高。

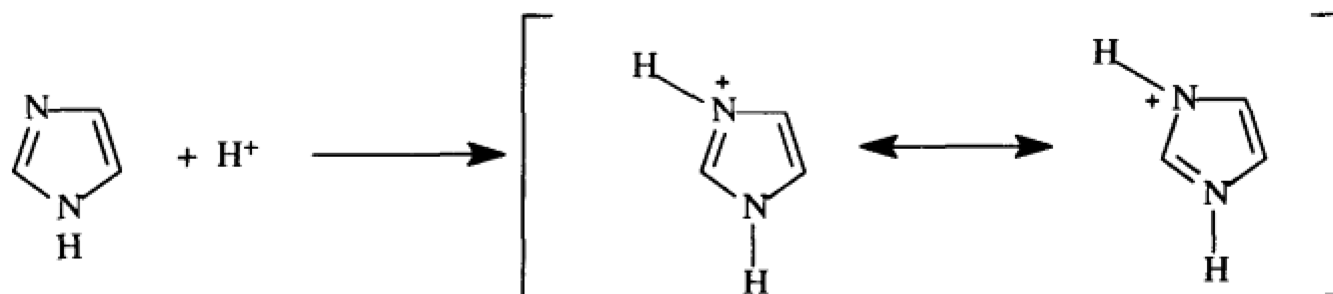

吡唑的二聚体


咪唑的线性多聚体

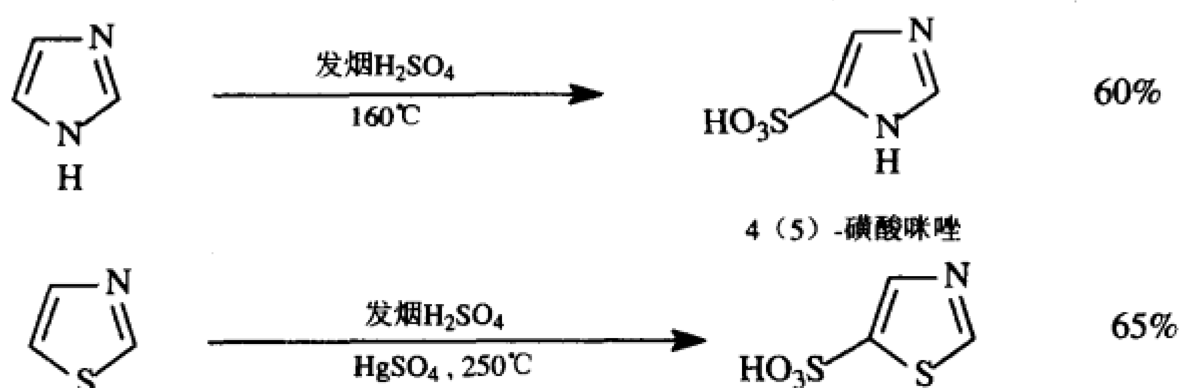
五个唑类化合物的水溶解度都比吡咯、呋喃、噻唑要强，这是因为其结构上增加了一个带

有一对未参与形成大$\pi$键的电子对的氮原子，这对电子可通过氢键和水分子形成氢键缔合，水溶解度都增大。

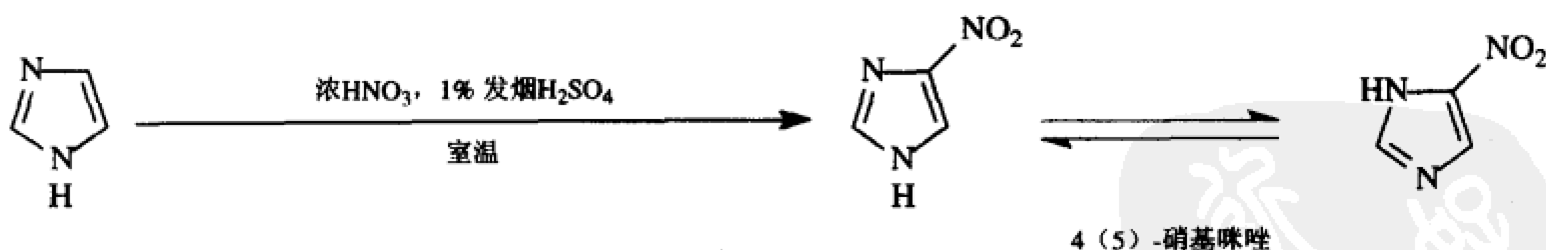
由于上述同样的原因，这些唑类化合物具有不同程度比吡咯强，比吡啶弱的碱性。1,3-唑类的碱性都大于相应的 1,2-唑类。含不同杂原子的唑类，含氧的唑类（噁唑与异噁唑）碱性较弱，含氮的唑类（吡唑和咪唑）碱性较强。咪唑的碱性最强，这与它与质子结合后的正离子的稳定性有关，它有两种相等的极限式之间的共振，能量较低。



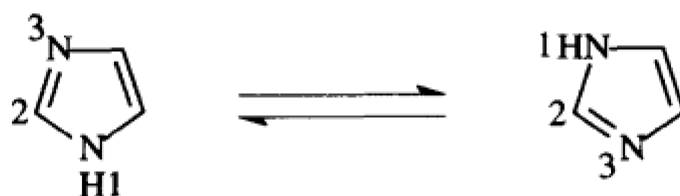
3. 化学反应　唑类化合物因环上增加了一个吸电作用的氮原子，所以其亲电取代反应比含一个杂原子的五元芳杂环明显要低。它们对氧化剂不太敏感。由于唑环中显碱性的氮原子（$-\ddot{N}=$）成盐后，并不破坏环的芳香结构，故可与强酸性试剂作用，但成盐后亲电取代反应活性降低，反应条件较高。例如：



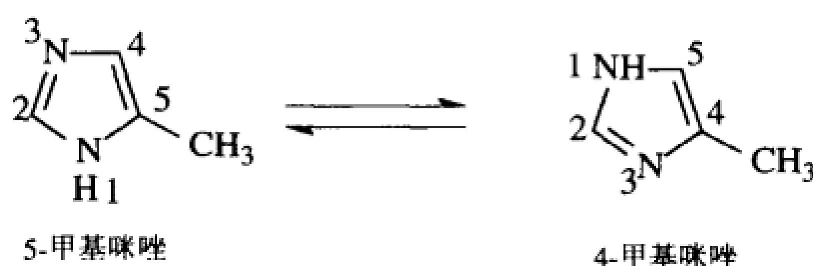

咪唑比其它 1,3-唑易发生亲电取代反应，如进行硝化反应时，用浓硝酸和发烟硫酸在室温下就可能得到高收率的硝化产物：




4. 咪唑、吡唑的互变异构现象　咪唑和吡唑环具有三原子体系的互变异构现象，氮原子的氢可从体系中的第一个原子转移到第三个原子上形成一对互变异构体。当环上无取代基时，这一现象不易辨别：

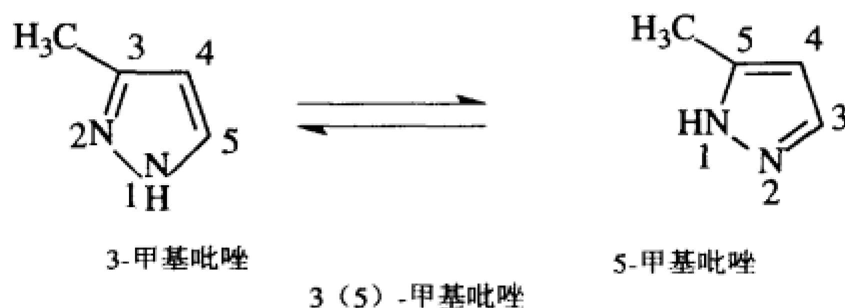


但当环上有取代基时则很明显。如：




这一对互变异构体由于快速互变而难以分离，因此常称为 4（5）-甲基咪唑。前面曾例举的咪唑的磺化及硝化反应，其产物也是互变异构体同时存在于平衡体系中，总称 4（5）-磺酸咪唑及 4（5）-硝基咪唑。

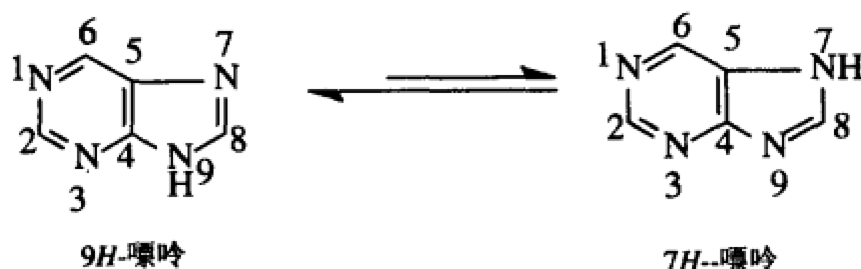
氮上的氢未被取代的吡唑类化合物也有类似的互变异构现象：




3（5）-甲基吡唑

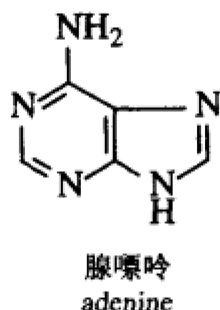
**（四）嘌呤**

嘌呤是重要的稠杂环化合物，可以看成是由一个嘧啶和一个咪唑相互稠合而成，又称 7*H*-咪唑并[4,5-d]嘧啶。嘌呤环中的咪唑部分也可发生三原子体系的互变异构现象，9 位的氢原子可通过互变平衡移到 7 位，所以嘌呤是两个互变异构体形成的平衡体系，平衡偏向于 9*H* 的形式：

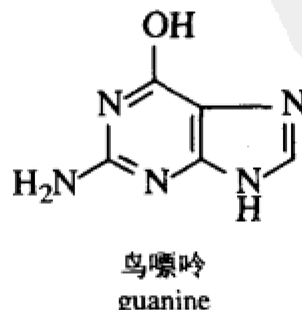



嘌呤为无色针状结晶，熔点为 216～217℃，因为分子中含有三个未共用电子对的氮原子，所以易溶于水，也溶于醇，难溶于非极性溶剂。嘌呤既有弱碱性又具弱酸性，由于受到分子中"嘧啶环"部分的吸电诱导作用的影响，使酸性比咪唑强，碱性比咪唑弱。

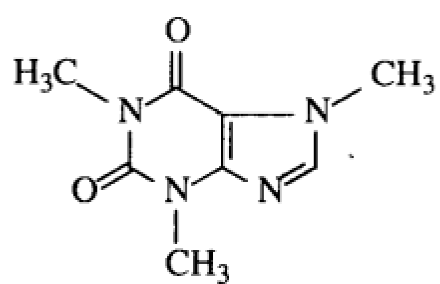
嘌呤本身并不存在于自然界中，但它的衍生物在自然界中分布极为广泛，例如腺嘌呤、鸟嘌呤都是核苷酸的碱性母核；许多生物碱及药物均含有嘌呤环系，例如具有兴奋作用的植物性生物碱--咖啡因、茶碱等；另外一些具有抗肿瘤、抗病毒、抗过敏、降胆固醇、利尿、强心等生物活性的物质，都有嘌呤类化合物的存在。



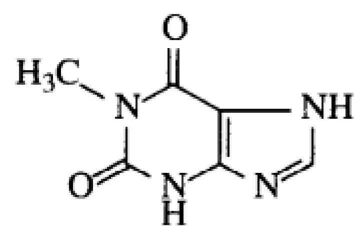
腺嘌呤
adenine



鸟嘌呤
guanine




咖啡因
caffeine




茶碱
theophyline

（郭　丽）

# 15 第十五章 周环反应

以前章节讨论的有机反应，就其反应机理而言大多是自由基型反应机理或离子型反应机理。它们涉及的活性中间体是自由基或带电离子。实际上，除了这两种类型的反应外，还存在着第三种类型的反应，这类反应无法用离子型机理或自由基型机理加以解释，而是通过由电子重新组织经过四或六电子中心环的过渡态而进行的，这种特殊类型的反应称之为协同反应。在化学反应过程中，凡是通过环状过渡状态进行的协同反应统称为周环反应（pericyclic reactions）。

周环反应具有如下的特点：

（1）反应过程中，化学键的断裂和形成是相互协调地同时发生于过渡状态结构中，为多中心的一步反应。

（2）反应过程中没有自由基或离子这一类活性中间体。

（3）反应不受溶剂的极性和酸、碱催化剂的影响，也不受自由基引发剂或抑制剂的影响。

（4）反应条件一般只需要加热或光照，而且在加热条件下得到的产物和在光照条件下得到的产物具有不同的立体选择性，是高度空间定向反应。

周环反应在合成特定构型的环状化合物时很有用处，特别是对结构复杂的天然产物的合成更有重要意义。1965 年美国著名化学家伍德沃德（R. B. Woodward）及量子化学家霍夫曼（R. Hoffmann）携手合作，在总结了大量有机合成经验规律的基础上，特别是在合成维生素 $B_{12}$ 的过程中，把分子轨道理论引入周环反应的反应机理的研究，运用前线轨道理论和能级相关理论来分析周环反应，提出了分子轨道对称性守恒原理。其基本观点是：化学反应是分子轨道进行重新组合的过程，在一个协同反应中，分子轨道的对称性是守恒的，即由原料到产物，轨道的对称性始终不变，因为只有这样，才能用最低的能量形成反应中的过渡态。因此分子轨道的对称性控制着整个反应的进程，而反应物总是倾向于保持其轨道对称性不变的方式发生反应，从而得到轨道对称性相同的产物。

周环反应主要包括电环化反应（electrocyclic reactions）、环加成反应（cycloaddition reactions）和 σ 键迁移反应（sigmatropic reactions）。以下将对这三类反应分别加以讨论。在应用分子轨道对称性守恒原理分析周环反应时，有几种表达方式，如前线轨道法、轨道相关理论及芳香过渡态理论等，这些表达方式虽然在处理的形式上不同，但结论是一致的，其中前线轨道法较为简单而且形象，容易接受，书中主要介绍前线轨道法。

**伍德沃德（Robert Burus Woodward** 1917 — 1979），1917 年 4 月 10 日生于美国马萨路塞州的

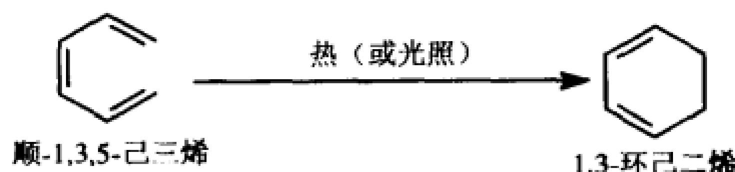
波士顿。1933 年夏，16 岁的伍德沃德考入美国著名大学麻省理工学院，三年后以出色的成绩获得了学士学位。而后，直接攻取博士学位，只用了一年的时间，学完了博士生的所有课程，通过论文答辩获博士学位。获博士学位以后，伍德沃德在哈佛大学执教。1950 年被聘为教授。1963 年，瑞士人集资，办了一所以伍德沃德的名字命名的化学研究所，并聘请他担任了第一任所长。

伍德沃德是一个有着划时代成果的罕见的有机化学家，他在有机化学合成、结构分析、有机理论等多个领域都有独到的见解和杰出的贡献。他以极其精巧的技术，合成了许多极难合成的复杂有机化合物，如胆固醇、皮质酮、马钱子碱、利血平、叶绿素等，所以他被称为“现代有机合成之父”；伍德沃德还探明了金霉素、土霉素、河豚素等复杂有机物的结构与功能，探索了核酸与蛋白质的合成问题，发现了以他的名字命名的伍德沃德有机反应和伍德沃德有机试剂，独立地提出二茂铁的夹心结构。1965 年，伍德沃德因在有机合成方面的杰出贡献而荣获诺贝尔化学奖。获奖后，他组织了 14 个国家的 110 位化学家，协同攻关，探索维生素 $B_{12}$ 的人工合成问题，历时 11 年，终于在他谢世前几年完成了复杂的维生素 $B_{12}$ 的合成工作。合成维生素 $B_{12}$ 过程中，伍德沃德还参照日本化学家福井谦一提出的“边界电子论”，和他的学生兼助手霍夫曼一起，提出了分子轨道对称守恒原理。伍德沃德去世 2 年后，霍夫曼和福井谦一因分子轨道理论的创立，共同获得了 1981 年诺贝尔化学奖。学术界认为，如果伍德沃德还健在的话，他必是获奖人之一。

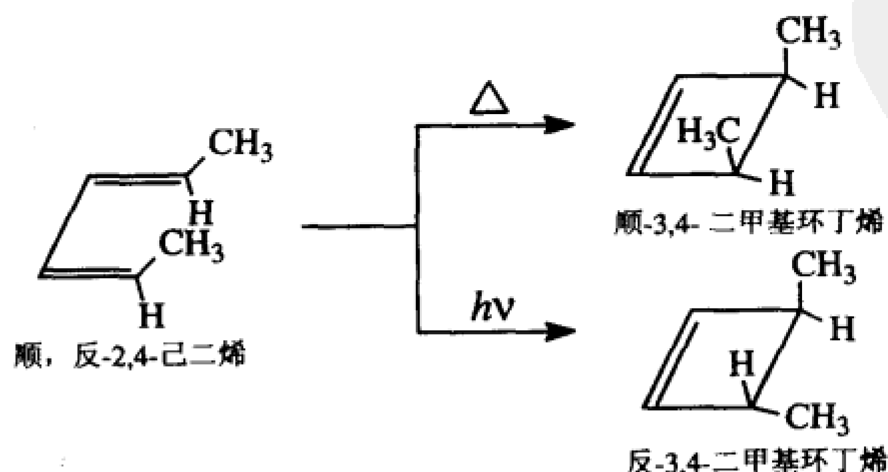
伍德沃德谦虚和善，对化学教育尽心竭力，他培养的学生，许多人成了化学界的知名人士。1979 年 6 月 8 日，伍德沃德积劳成疾，与世长辞，终年 62 岁。他逝世以后，人们经常以各种方式悼念这位有机化学巨星。

## 一、电环化反应

在光或热的作用下，链状的共轭烯烃两端形成 σ 键并环合转变为环状烯烃，以及它的逆反应——环状烯烃开环变成共轭烯烃的反应，称为电环化反应。例如：顺-1, 3, 5-己三烯在一定条件下很容易转变为 1, 3-环己二烯，这类异构化作用属于电环化反应：




电环化反应最显著的特点是具有高度的立体专一性。例如，在加热条件下，顺,反-2,4-己二烯只转变为顺-3,4-二甲基环丁烯。而在光照条件下它却转变为反-3,4-二甲基环丁烯：



电环化反应的立体专属性主要由两种因素所决定：

（1）多烯烃中 π 电子的数目；

（2）反应条件是加热还是光照。

电环化反应常用顺旋和对旋来描述不同的立体化学过程。顺旋（conrotatory）是指两个碳碳 σ 键键轴向同一个方向旋转，对旋（disrotatory）是指两个碳碳 σ 键键轴向相反方向旋转，其示意图如图 15-1 所示。

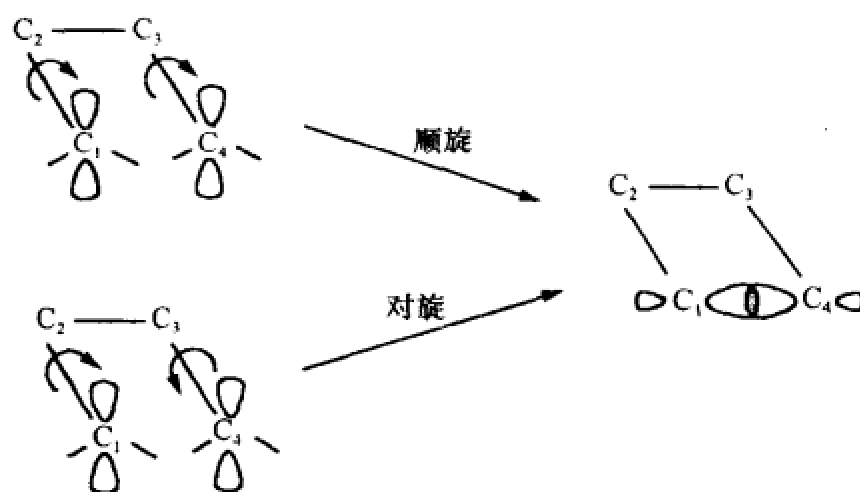
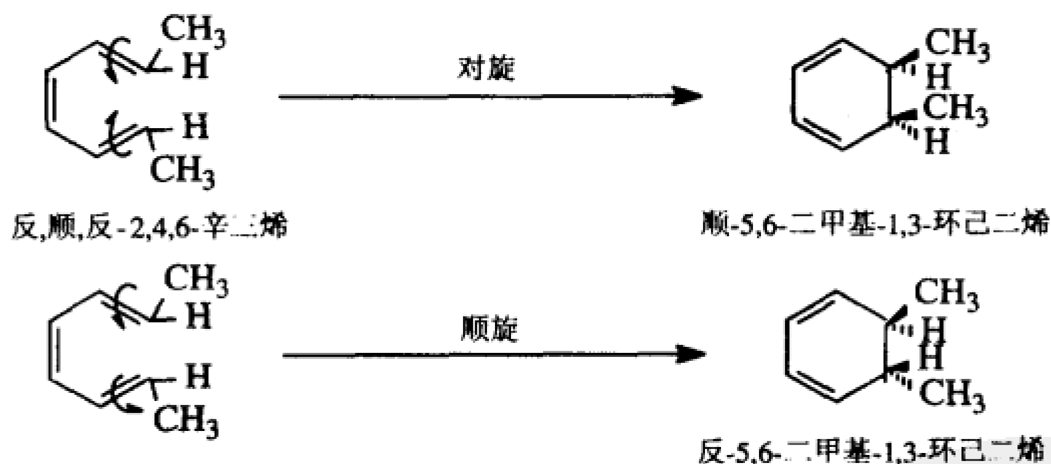



图 15-1 顺旋或对旋关环示意图

顺旋产物和对旋产物的立体选择性是不同的，例如，反、顺、反-2,4,6-辛三烯的两个端链基团对旋时，得顺-二甲基环己二烯，而顺旋时，则得反-二甲基环己二烯：




将电环化反应的立体选择性进行归纳总结，可以得到如表 15-1 的选择规律：

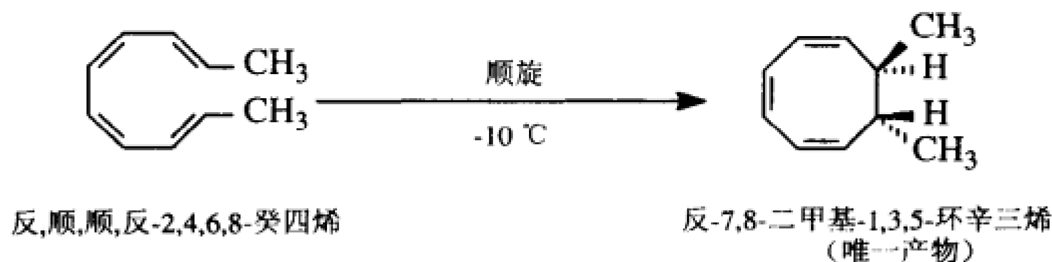
表 15-1 电环化反应的选择规则

| π 电子数 | 热反应 | | 光反应 | |
|---|---|---|---|---|
| | 顺旋 | 对旋 | 顺旋 | 对旋 |
| $4n$ | 允许 | 禁阻 | 禁阻 | 允许 |
| $4n+2$ | 禁阻 | 允许 | 允许 | 禁阻 |

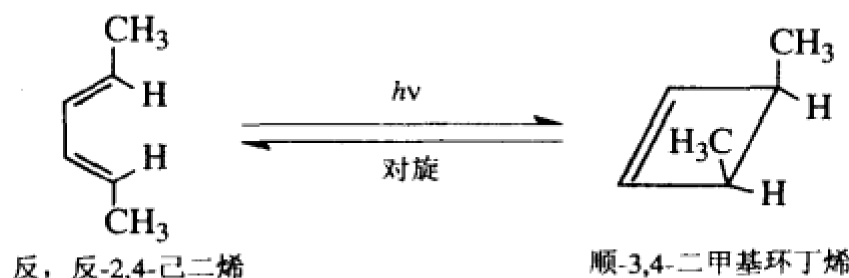
应用此表需要注意的是：无论是链状共轭烯烃转变为环烯还是其逆反应--环烯转化为链状共轭烯烃，表中的 π 电子数均指链状共轭烯烃的 π 电子数。表中的允许是指对称性允许、其含

义是反应按协同反应机理进行时活化能较低。禁阻是指对称性禁阻，仅指反应按协同反应机理进行时活化能很高，但并不排除反应按其它机理进行的可能性。

例如，（*E,Z,Z,E*）-2,4,6,8-癸四烯的热电环化反应，其 π 电子数为 8，为 4*n* 个电子参加的反应，以顺旋方式闭环，立体专一性地得到反-7,8-二甲基-1,3,5-环辛三烯：




又例如，反,反-2,4-己二烯的光电环化反应，其 π 电子数为 4，以对旋方式闭环，得到顺-3,4-二甲基环丁烯：




电环化反应的选择规律可以用分子轨道对称性守恒原理从理论上加以证明。用前线轨道理论分析，可以清楚的理解热电环化反应和光电环化反应具有相反立体化学结果的事实。

所谓前线轨道或叫前线分子轨道一般指分子中能量最高的电子占有轨道（HOMO, highest occupied molecular orbital）和能量最低的电子未占有轨道（LUMO, lowest unoccupied molecular orbital）而言。因为这两个轨道处在相互作用的两个分子的前线地位,所以被称为前线轨道。前线轨道理论认为，发生化学反应时，最高占据轨道（HOMO）和最低空轨道（LUMO）这两个前线轨道对成键起到主导作用。

正如原子在反应过程中起关键作用的是能量最高的价电子一样，分子中处于能量最高占有轨道的电子能量最高，最活泼，被束缚得最不牢固，最容易推动反应的进行,常常是对反应的进程起决定作用的。因此考虑轨道的对称性，关键问题是前线轨道的对称性质。由于电环化反应是只涉及到一个分子的单分子反应，因此只需要分析底物分子的 HOMO 轨道即可。

图 15-2 所示为 1,3-丁二烯的分子轨道。图中表明，它有 4 个 π 分子轨道和 4 个 π 电子，属于 4*n* 体系,在基态时,4 个 π 电子占有 $\psi_1$ 和 $\psi_2$ 分子轨道，其中 $\psi_2$ 是能量最高的电子占有轨道（HOMO），即前线轨道，对反应起决定作用。

在热电环化反应情况下，对于共轭二烯 π 体系，π 电子数为 4*n* 的体系（如共轭丁二烯体系）来说，如图 15-3 所示，从前线轨道 $\psi_2$ 的对称性可知，$\psi_2$ 轨道有一个结面，要使关环时发生两个 *P* 轨道相位相同的半叶互相重叠，只能通过 π 体系末端碳原子的顺旋关环方式，才能发生成键作用。而进行对旋关环，相位相反的半叶互相重叠，不能发生成键作用，与实验结果相符。由此很好地说明了丁二烯体系化合物热电环化反应，顺旋是允许的，对旋是禁阻的原因。在其

它的 $4n$ $\pi$ 体系中，存在着类似的 HOMO 轨道的对称性性质，所以在这些体系中，所有热电环化反应都遵循电环化选择规则：顺旋允许，对旋禁阻。

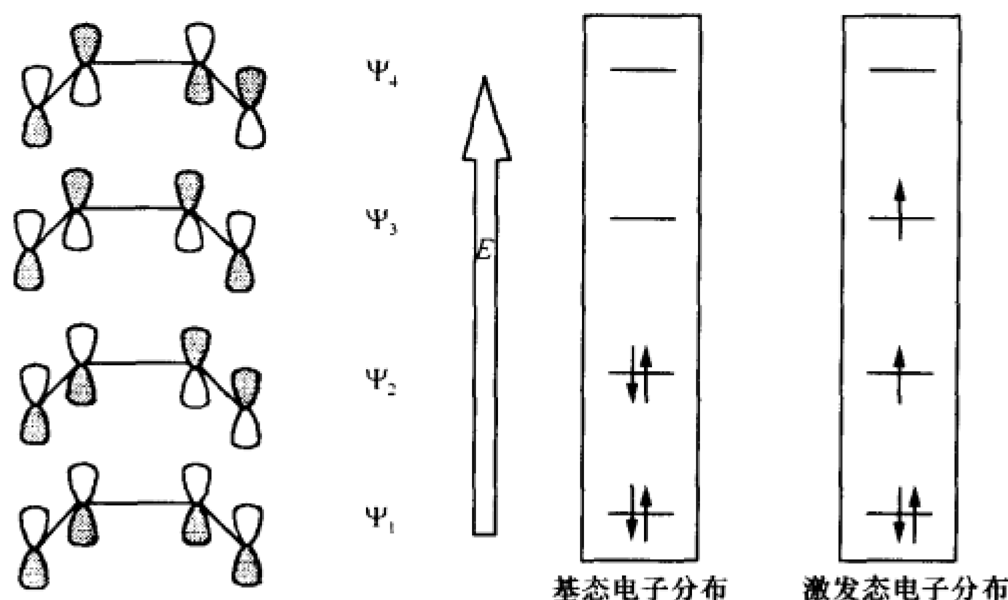



图 15-2 1,3-丁二烯的分子轨道




共轭二烯π体系的对称性性质

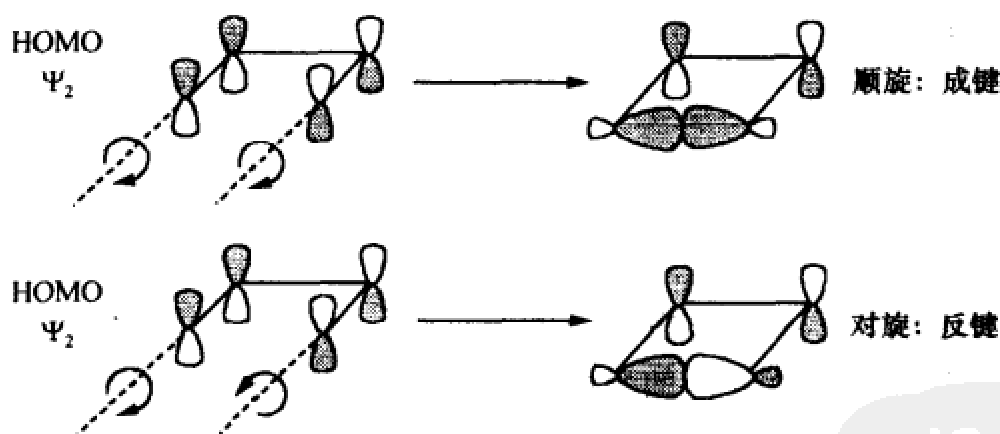



图 15-3 1,3-丁二烯热环化成环丁烯

但对于光照电环化反应，情况则发生了变化。例如同样以 $4n$ $\pi$ 电子体系共轭二烯为例，丁二烯吸收了光以后，其分子轨道转变成图 15-4 所示的激发态，其中有一个电子从 $\psi_2$ 跃迁至 $\psi_3$，此时最高占有轨道是 $\psi_3$，它是涉及反应时电子转移的前线轨道。在 $\psi_3$ 中，末端碳 $p$ 轨道的相对对称性与 $\psi_2$ 中的相反，结果对旋运动是允许的，而顺旋运动是禁阻的。因此光照电环化反应的立体化学也正好与热电环化反应相反。

对于 $\pi$ 电子数为 $4n+2$ 的共轭烯烃的电环化反应，以 1,3,5-己三烯共轭 $\pi$ 体系为例，其分子

轨道如图 15-5 所示，该体系的热电环化反应是由基态的 HOMO 前线轨道 $\psi_3$ 所控制的，而其光电环化反应则是由第一激发态的 HOMO 前线轨道 $\psi_4$ 所控制的。用前线轨道理论,不难得出对于 $\pi$ 电子数为 $4n+2$ 的共轭烯烃，其热电环化反应对旋是允许的，顺旋是禁阻的；而其光电环化反应顺旋是允许的，对旋是禁阻的。

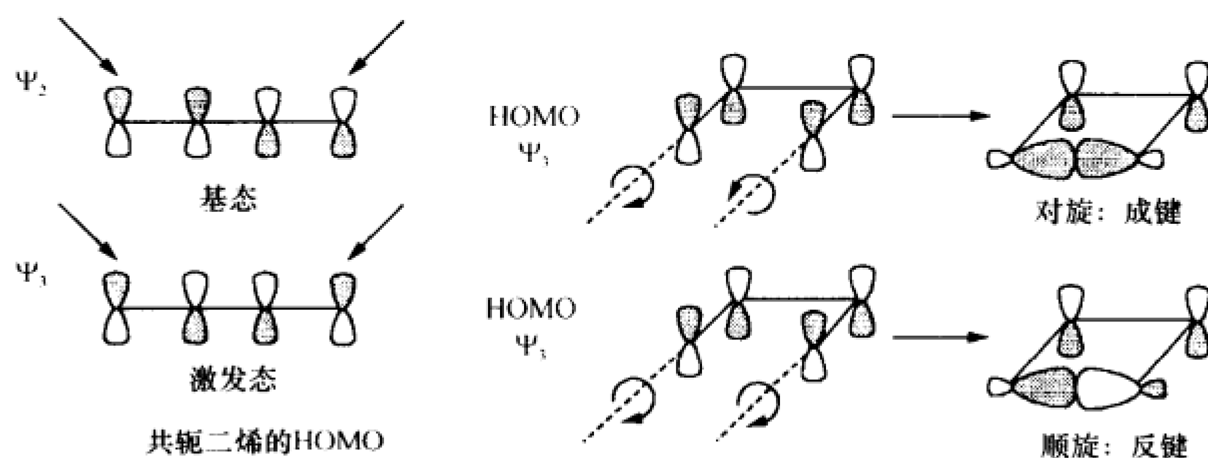



图 15-4 1,3-丁二烯光环化反应生成环丁烯

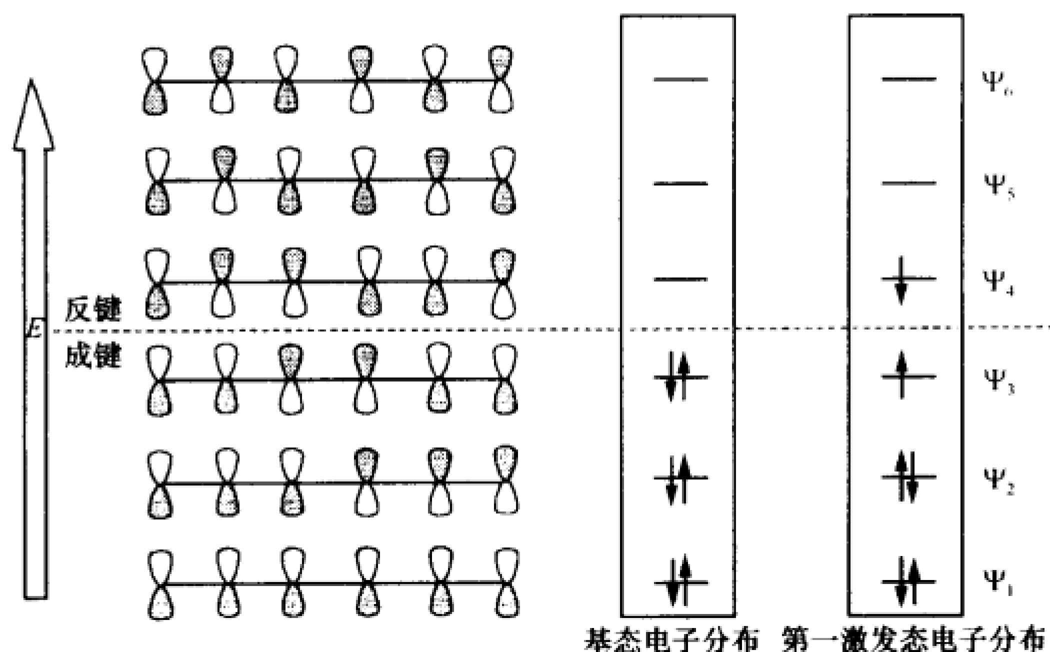
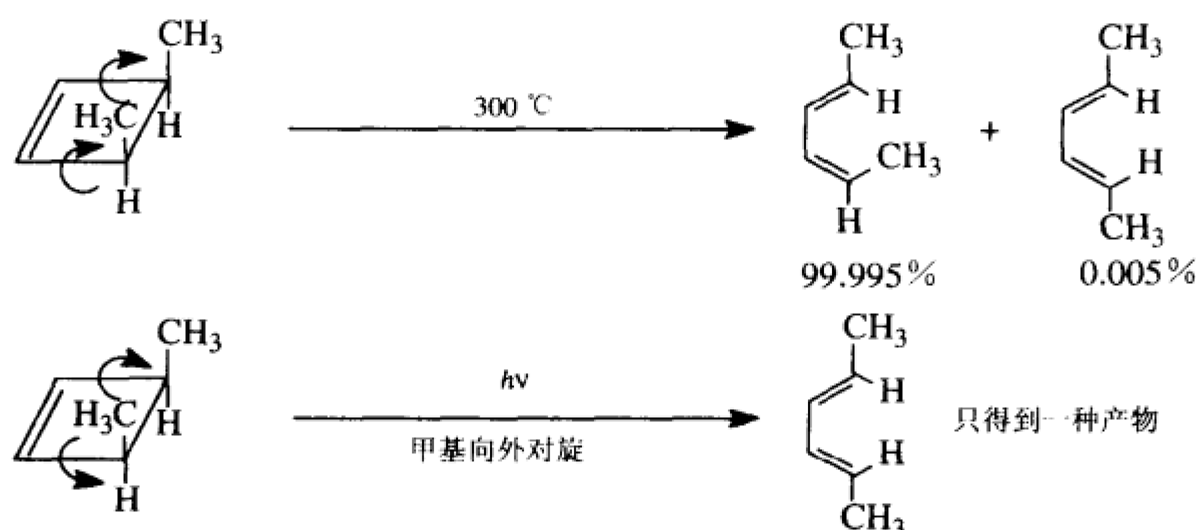



图 15-5 1,3,5-己三烯的分子轨道

按照量子化学分子轨道理论，当共轭多烯烃中 $\pi$ 电子的数目增加时，基态 HOMO 两个末端碳原子的相对对称性有规则地进行变换，而第一激发态的 HOMO 中的对称性，常常与基态中的相反。所以，所有属于 $4n$ 体系的共轭多烯在基态的 HOMO 都有相同的对称性，加热时都必须采取顺旋关环的方式，同样，它们在激发态时的 HOMO 也都有相同的对称性，所以光照时，都必须采取对旋关环的方式。属于 $4n+2$ 体系的共轭多烯，加热时都必须对旋关环，光照时必须顺旋关环。电环化反应是可逆反应，正反应和逆反应经过的途径是一致的，关环时采取的旋转方式在开环时也适用。例如顺-3,4-二甲基环丁烯的开环反应也必然是加热顺旋开环，光

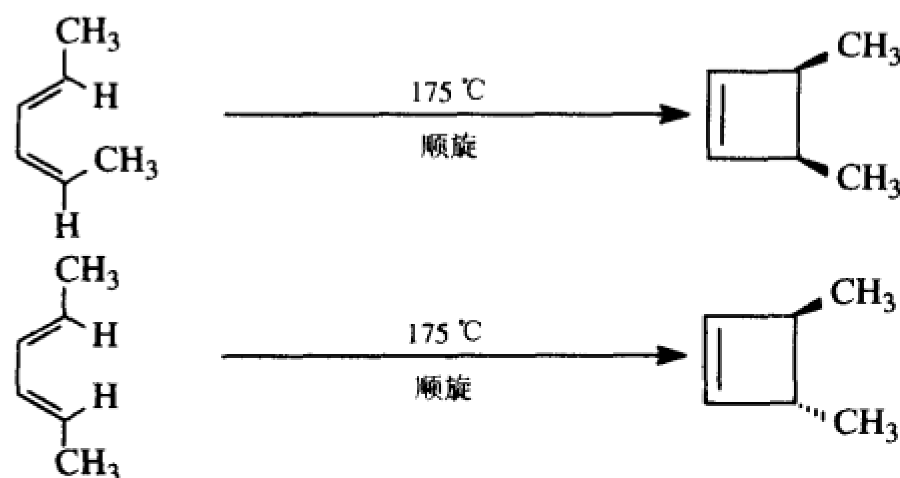
照对旋开环：



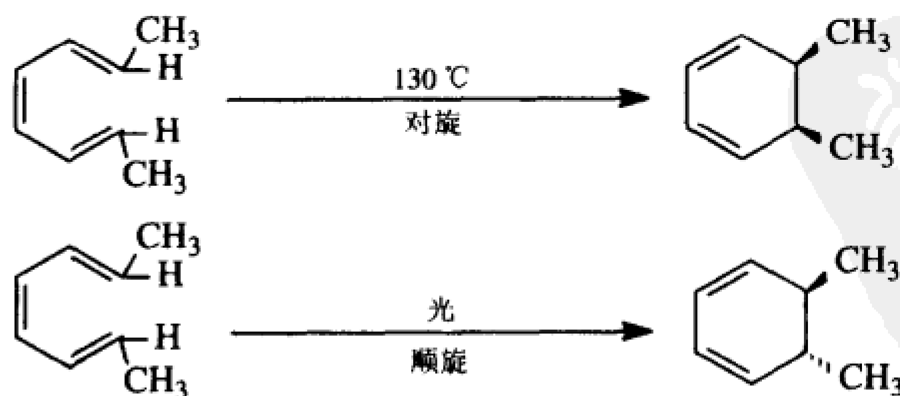

以上，对表 15-1 中的规律应用前线轨道理论做了说明。用轨道能级相关理论和芳香过渡态理论将得出同样的结论。

电环化反应实例：

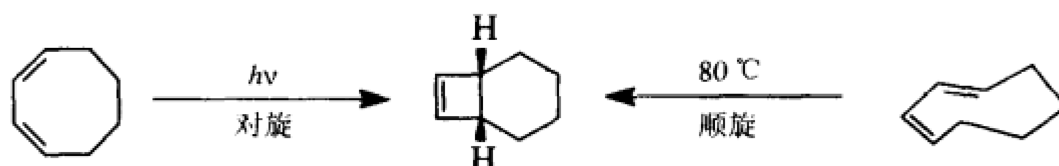
（Z,E）-2,4-己二烯加热电环化时，顺旋得顺-3,4-二甲基环丁烯。而（E,E）-2,4-己二烯在同样条件下则得反-3,4-二甲基环丁烯。



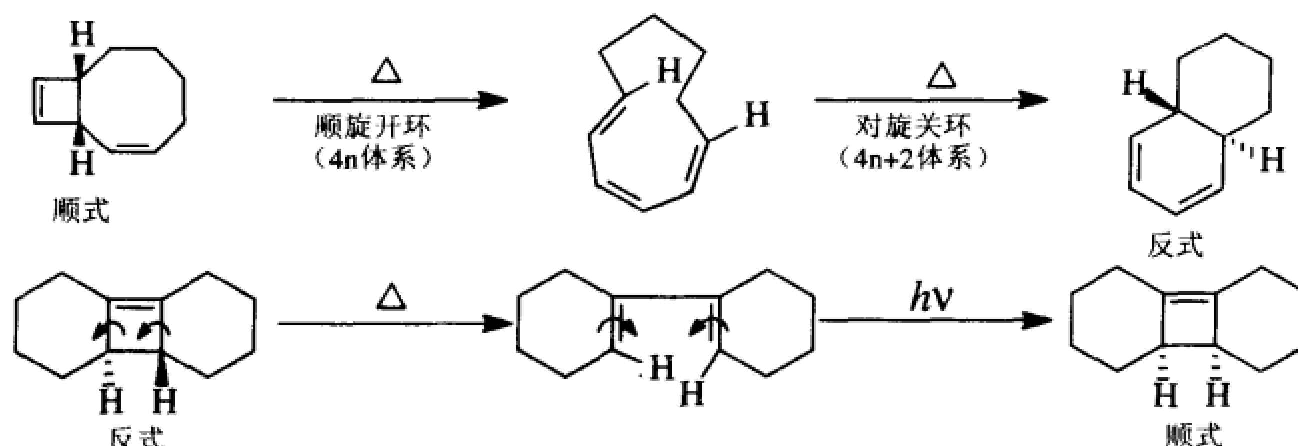

（E,Z,E）-2,4,6-辛三烯，在加热电环化时，对旋而得顺-5,6-二甲基-1,3-环己二烯，光作用则得顺旋产物反-5,6-二甲基-1,3-环己二烯。

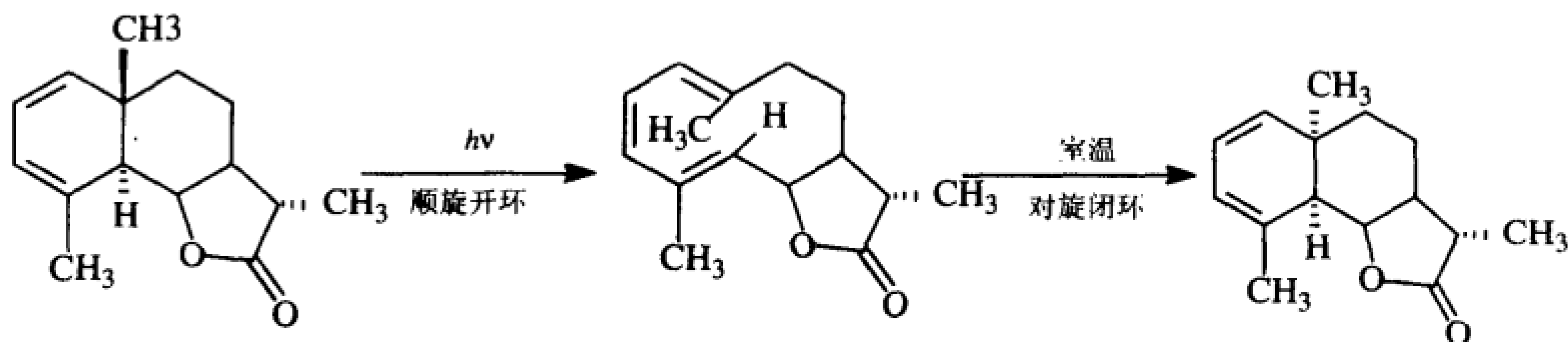



（Z,E）-1,3-环辛二烯，在加热电环化时，发生顺旋；（Z,Z）-1,3-环辛二烯，在光电环化时，发生对旋，两者均得到产物为环丁烯和另一个环系结合的双环体系。




当条件合适时，4*n* 和 4*n*+2 两种 π 电子体系的电环化反应可以依次连续地发生，进行有趣的结构转变。例如：

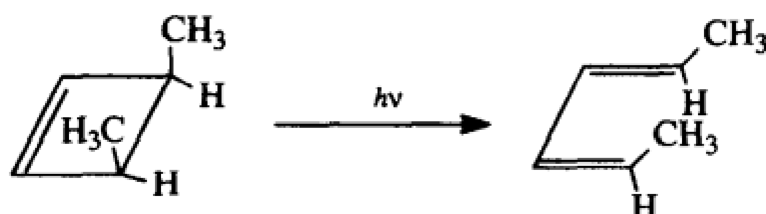



有人利用了几步预想的电环化反应合成了二氢化山道年：

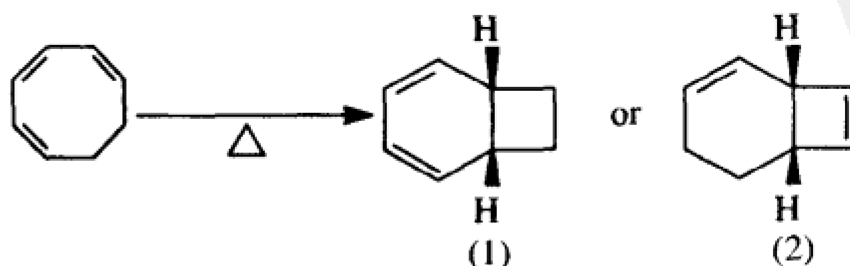


练习题 15.1　顺-3,4-二甲基环丁烯在光照下是对旋开环，因而预测应得到顺，顺-2,4-己二烯：




是否正确？为什么？

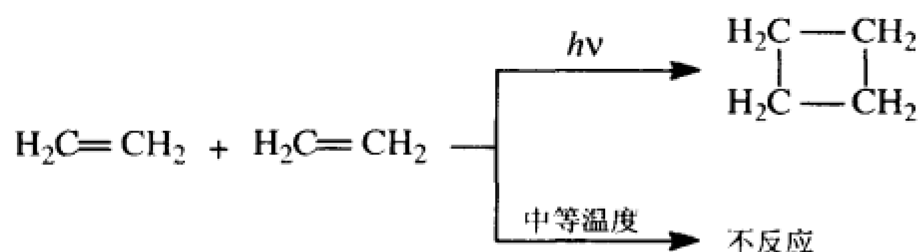
练习题 15.2　试判断 1,3,5-环辛三烯在加热的条件下发生电环化反应可得到以下哪种结构的产物？



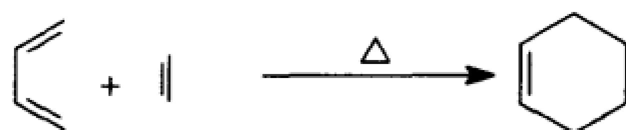
## 二、环加成反应

在加热或光照条件下，两个烯烃或共轭多烯烃或其他 π 体系的分子相互作用,形成一个稳定的环状化合物的反应，称为环加成反应。环加成反应过程中，没有小分子消除，只有新的 σ 键形成（由 π 电子）而没有原 σ 键的断裂。同电环化反应相似，环加成反应也是共轭体系重新改组的组合过程；是热或光作用下的协同反应，不产生自由基或离子活性中间体；具有高度立体化学专属性；可以用分子轨道对称守恒原理获得圆满的解释。所不同的是，环加成反应是分子与分子之间进行的反应。它是最重要的周环反应，其逆反应称为环消除反应。

环加成反应是很多的，最简单的环加成反应是两分子乙烯在光的作用下，彼此加成形成环丁烷，该反应也叫光二聚合反应，是制备四元环的一个很好的方法。但当把乙烯加热到中等温度时，反应并不发生。

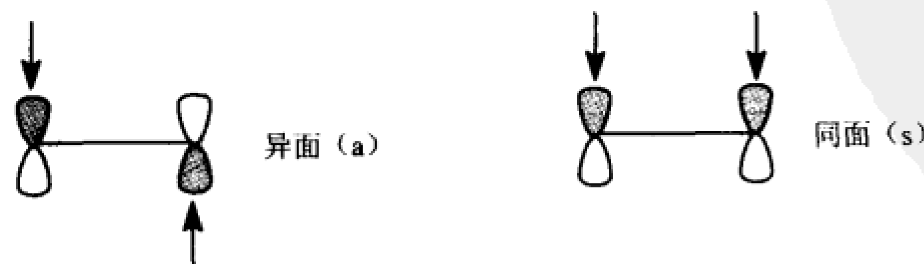



狄尔斯-阿尔德（Diels-Alder）反应是最重要的一类环加成反应，也是制备六元环最重要的一种方法,它是一分子丁二烯与一分子乙烯环加成生成环己烯的反应。




环加成反应可以根据每一个反应物分子所提供的反应电子数来分类，上面提到的光二聚合反应是[2+2]环加成反应，狄尔斯-阿尔德反应是[4+2]环加成反应。环加成反应种类很多，在这里主要讨论[2+2]环加成和[4+2]环加成的典型反应。

在前面讨论的电环化反应中，采用顺旋、对旋来表示它的立体选择性。而在环加成反应中，则采用同面、异面来表示它的立体选择性。加成时，体系中的 π 键以同一侧的两个轨道瓣发生加成称为“同面”（suprafacial）加成，可用符号“s”表示；反之，体系中的 π 键以异侧的两个轨道瓣发生加成称为"异面"（antarafacial）加成，可用符号“a”表示。




或按以下方式描述：在环加成反应中，两个 π 体系（如乙烯）相互作用时，新的两个 σ 键

的生成可以有两种不同的途径：一种是新键的生成在反应体系的同一面，称为同面环加成（suprafacial cycloaddition）；另一种是新键的生成在反应体系的相反方面，称为异面环加成（antarafacial cycloaddition）。




例如，正常的狄尔斯-阿尔德反应可表示为 $4^{\pi}{}_{s}+2^{\pi}{}_{s}$，该式表示此反应有两个反应物，一个反应物出 4 个 π 电子，另一个反应物出 2 个 π 电子，它们发生的是同面-同面加成反应。

按伍德沃德-霍夫曼（Woodward-Hoffmann）规则，可将环加成反应的选择规则归纳于表 15-2 中。

**表 15-2　环加成反应的选择规则**

| 参与反应的π电子数 | 热反应 | | 光反应 | |
|---|---|---|---|---|
| | 同面-同面 | 同面-异面 | 同面-同面 | 同面-异面 |
| $4n+2$ | 对称允许 | 对称禁阻 | 对称禁阻 | 对称允许 |
| $4n$ | 对称禁阻 | 对称允许 | 对称允许 | 对称禁阻 |

大多数环加成反应是双分子反应，前线轨道理论认为：两个分子之间的环加成反应符合下面几点：

（1）两个分子发生环加成反应时，起决定作用的轨道是一个分子的 HOMO 和另一个分子的 LUMO，反应过程中，电子从一个分子的 HOMO 进入另一个分子的 LUMO。

（2）当两个分子相互作用形成 σ 键时，两个起决定作用的轨道必须发生同相重叠。因为同相重叠使体系能量降低，所以互相吸引，而异相重叠（即重叠轨道的波相相反）使体系能量升高，产生排斥作用。

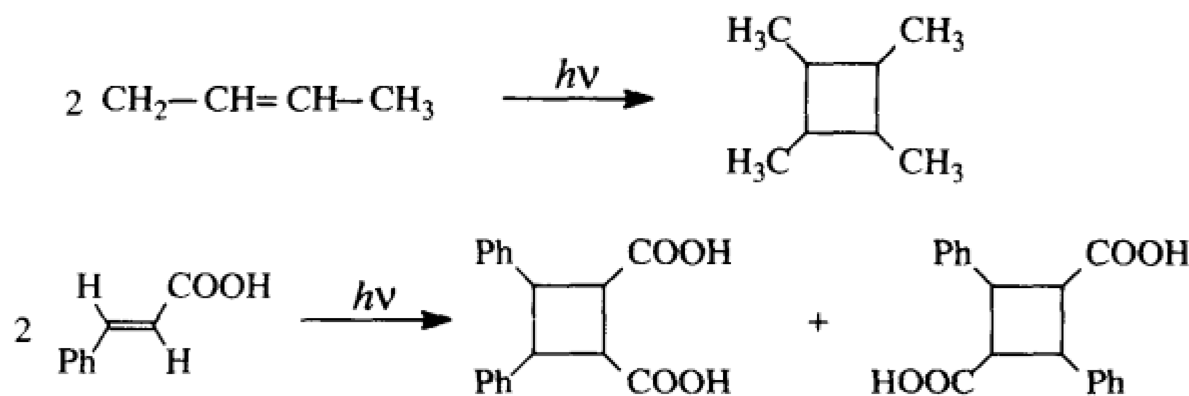
（3）相互作用的两个轨道，能量必须接近，能量越接近，反应就越容易进行。因为互相作用的分子轨道能差越小，新形成的成键轨道的能级就越低，$\Delta E$ 就越大，即互相作用后体系能量降低的得多，体系越趋于稳定。

从前线轨道观点可以分析环加成反应。环加成和环分解互为逆反应，它们遵守同一规律。

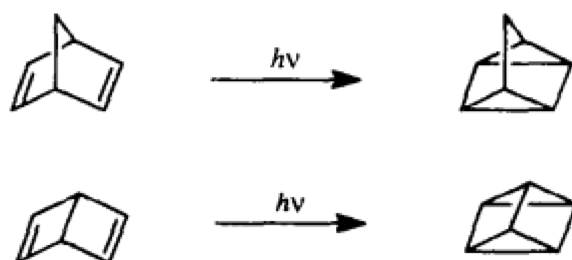
以下用前线轨道理论来阐明[2+2]环加成反应和[4+2]环加成反应的立体化学选择规律的基本思路。

1．[2+2]环加成反应　乙烯环化二聚生成环丁烷的反应是最简单的[2+2]环加成反应，其参加反应的 π 电子数可看作是 4*n* π 电子环加成反应。在光照条件下能顺利进行，而在加热条件下则是困难的。

除乙烯外，一般单烯烃及取代烯烃衍生物在光照下的环加成反应都属于[2+2]环加成反应。例如：



如果同一分子中含有两个双键时，在某些条件下也可以发生分子内光照下的[2+2]环加成反应。例如：



为什么[2+2]环加成反应在加热的条件下不易发生呢？这是分子轨道的对称性质所决定的。以乙烯为例，图 15-6 所示为乙烯的 $\pi$ 电子在基态和激发态中的构型。乙烯分子有两个轨道，一个是成键轨道，另一个是反键轨道，当分子处于基态时，两个电子均占据成键轨道。按照前线轨道理论的要求，欲使两分子的乙烯发生环加成反应，必须由一个乙烯分子的 HOMO 和另一个乙烯分子的 LUMO 重叠，这样在能量上才是有利的，可形成一个稳定的过渡态,从而形成新的 $\sigma$ 键。加热条件下的环加成是基态下的反应，在基态时，乙烯的 HOMO 是 $\pi$ 轨道，而 LUMO 是 $\pi^*$ 轨道，两个轨道是反对称性的，如图 15-7 所示，两个符号相反的轨道半叶相互接近，发生相互排斥的反键作用,所以不发生协同反应，因此两个乙烯分子之间不能成环，热化学环加成，反应是对称禁阻的。

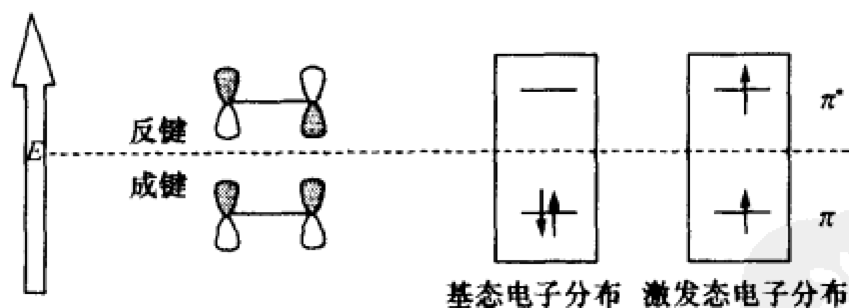



图 15-6　乙烯的分子轨道

如果在光照下，乙烯分子的 LUMO 是 $\pi^*$，而另一个乙烯分子在激发态时由于电子组态的改变，$\pi$ 轨道中的一个电子被激发到 $\pi^*$ 轨道，这时 $\pi^*$ 轨道成为 HOMO，这样两个分子，一个是基态的（LUMO）$\pi^*$，另一个是激发态的（HOMO）$\pi^*$，其轨道的对称性是匹配的。因此，两分子乙烯在光照下（激发态下）进行环加成反应是对称允许的。如图 15-8 所示。

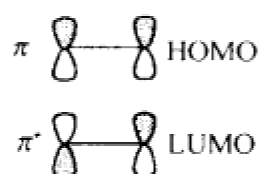



图 15-7 对称禁阻的[2+2]热环加成反应 两个乙烯分子，相互作用是反键的

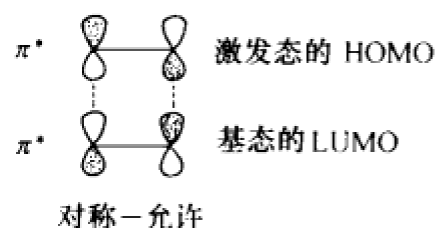



图 15-8 对称-允许的[2+2]光环化加成反应。两个乙烯分子,一个是激发了的，另一个是在基态，相互作用是成键的

上面对乙烯环加成的讨论，是假定环合是以同面-同面重叠方式进行的。从分子轨道的对称性来说，如果以采用同面-异面重叠方式，如图 15-9 所示，其热环加成反应的对称性是允许的。但对乙烯来说，由于几何形状的限制，反应却不可能发生。




图 15-9 [2+2]环加成，同面-异面的加成方式

然而对于更高级的共轭体系，如果生成的环足够大时，同面-同面和同面-异面这两种过程在几何上都是可能的，此时，轨道的对称性所能决定的不是环加成反应能否发生，而是它如何发生的问题，同面还是异面的问题。

2. [4+2]环加成反应 前面介绍过的双烯合成反应—狄尔斯-阿尔德反应是典型的[4+2]环加成反应，其参加反应的 $\pi$ 电子数为 $4n+2$。[4+2]环加成反应很容易进行，常常是自发的，或只需要微微加热就可以顺利进行。以 1, 3-丁二烯和乙烯的双烯加成为例来分析[4+2]环加成反应。图 15-6 和图 15-2 为乙烯和丁二烯的分子轨道图。

乙烯和丁二烯之间发生热环加成反应时，分子轨道的重叠有两种可能，一种是丁二烯基态的 HOMO（$\psi_2$）和乙烯基态的 LUMO（$\pi*$）重叠；另一种是丁二烯基态的 LUMO（$\psi_3$）和乙烯基态的 HOMO（$\pi$）重叠。如图 15-10 所示，无论采取哪一种方式，同面-同面方式的两种重叠都使符号相同的轨道半叶相互接近，都是对称允许的。

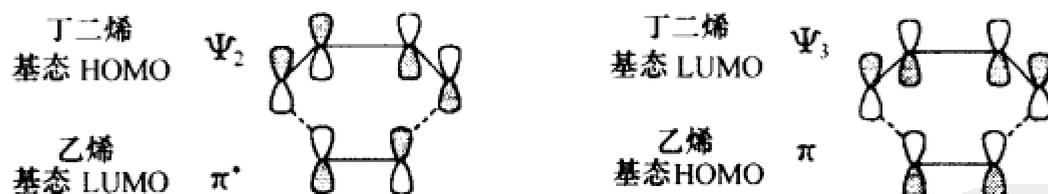



图 15-10 对称-允许的[4+2]热环加成反应：丁二烯和乙烯加热条件下的环加成

从分子轨道的对称性考虑，光激发的环加成反应同面-同面加成是对称禁阻的。如图 15-11 所示。

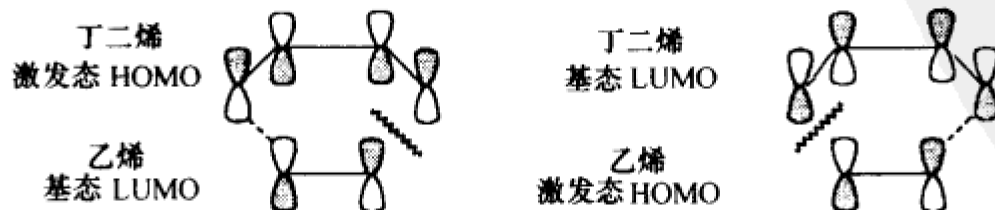
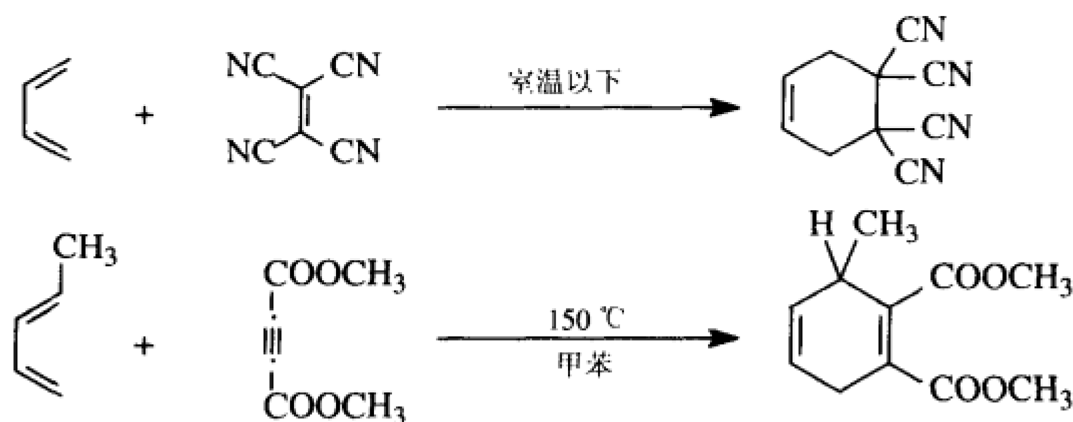


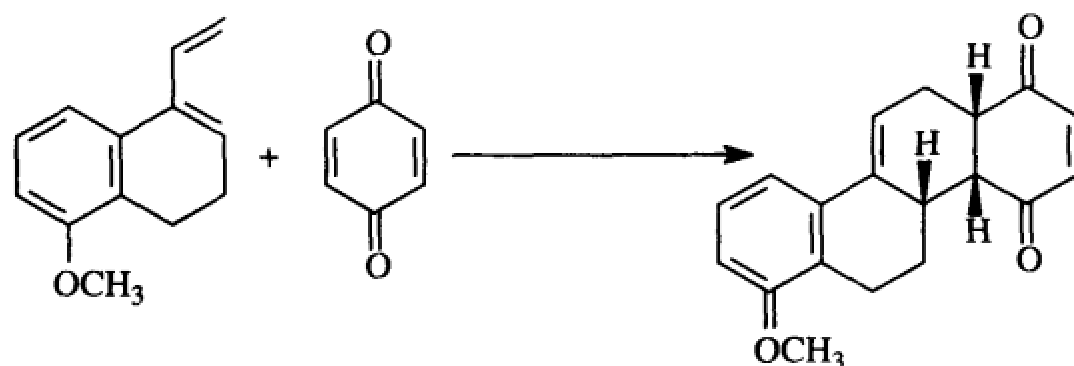

图 15-11 对称-禁阻的[4+2]光环加成反应：丁二烯和乙烯光照条件下的环加成

前线轨道理论对其它 $4n$ 体系的分析和其它 $4n+2$ 体系的分析都将得出与表 15-2 相一致的结论。

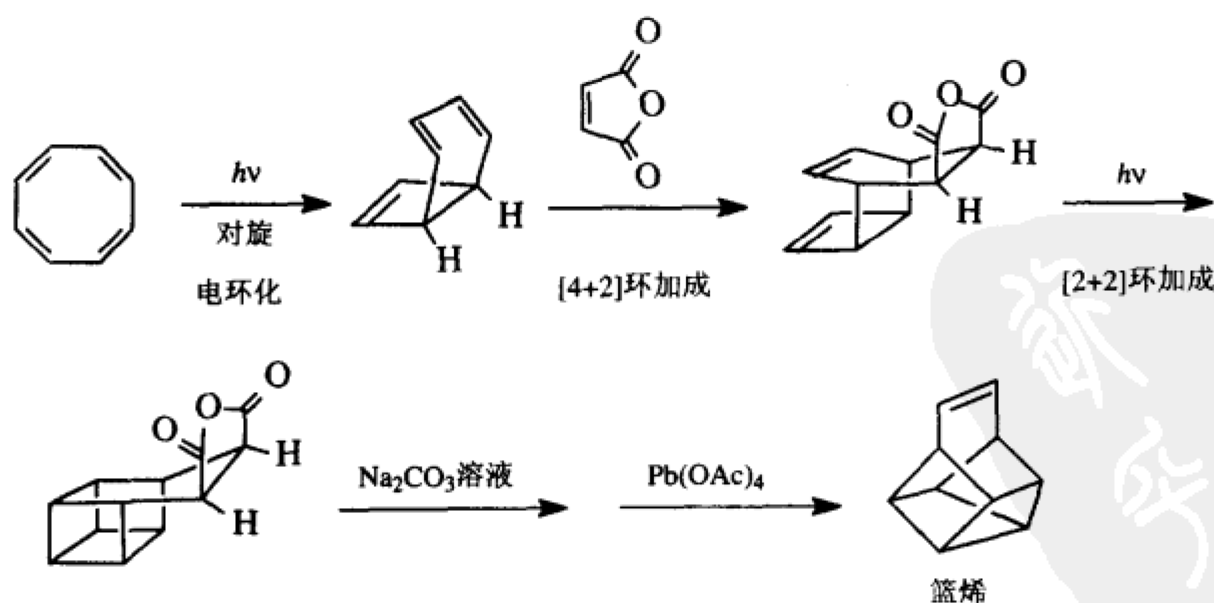
狄尔斯-阿尔德反应不仅是[4+2]环加成反应的实例，而且在这个规则指导下，不仅它的反应机理得到了满意的解释，而且也由此实现了一系列得到满意结果的有机合成，在有机合成中有广泛的应用。例如：




雌甾酮的骨架合成中，也应用了狄尔斯-阿尔德反应：

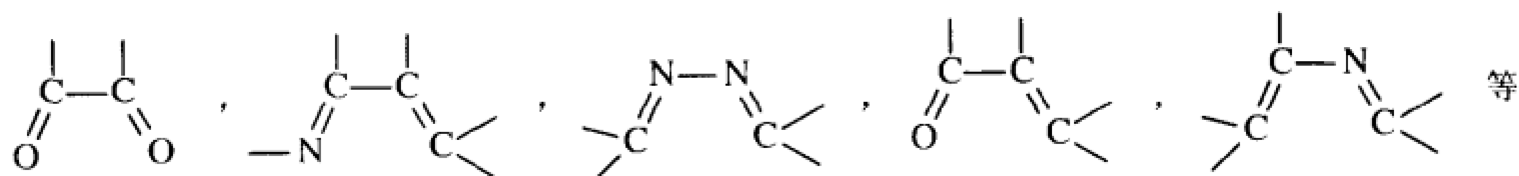



再例如，从环辛四烯和丁烯二酸酐制取篮烯（basketene）时要经过电环化、[4+2]和[2+2]环加成反应，经过其他处理后得篮烯：

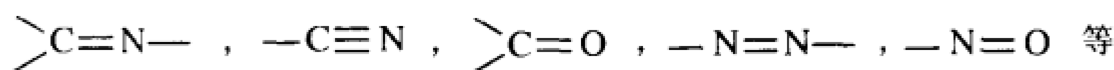



除碳原子体系外，含有杂原子并可以发生环加成反应的体系也很多。例如：

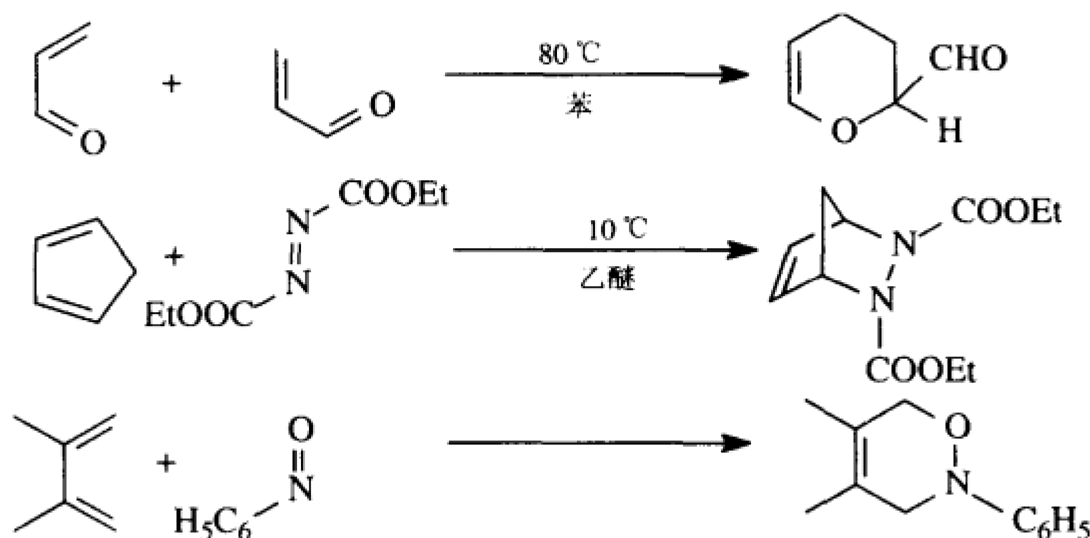
双烯体系：



亲双烯体系



实例如下：



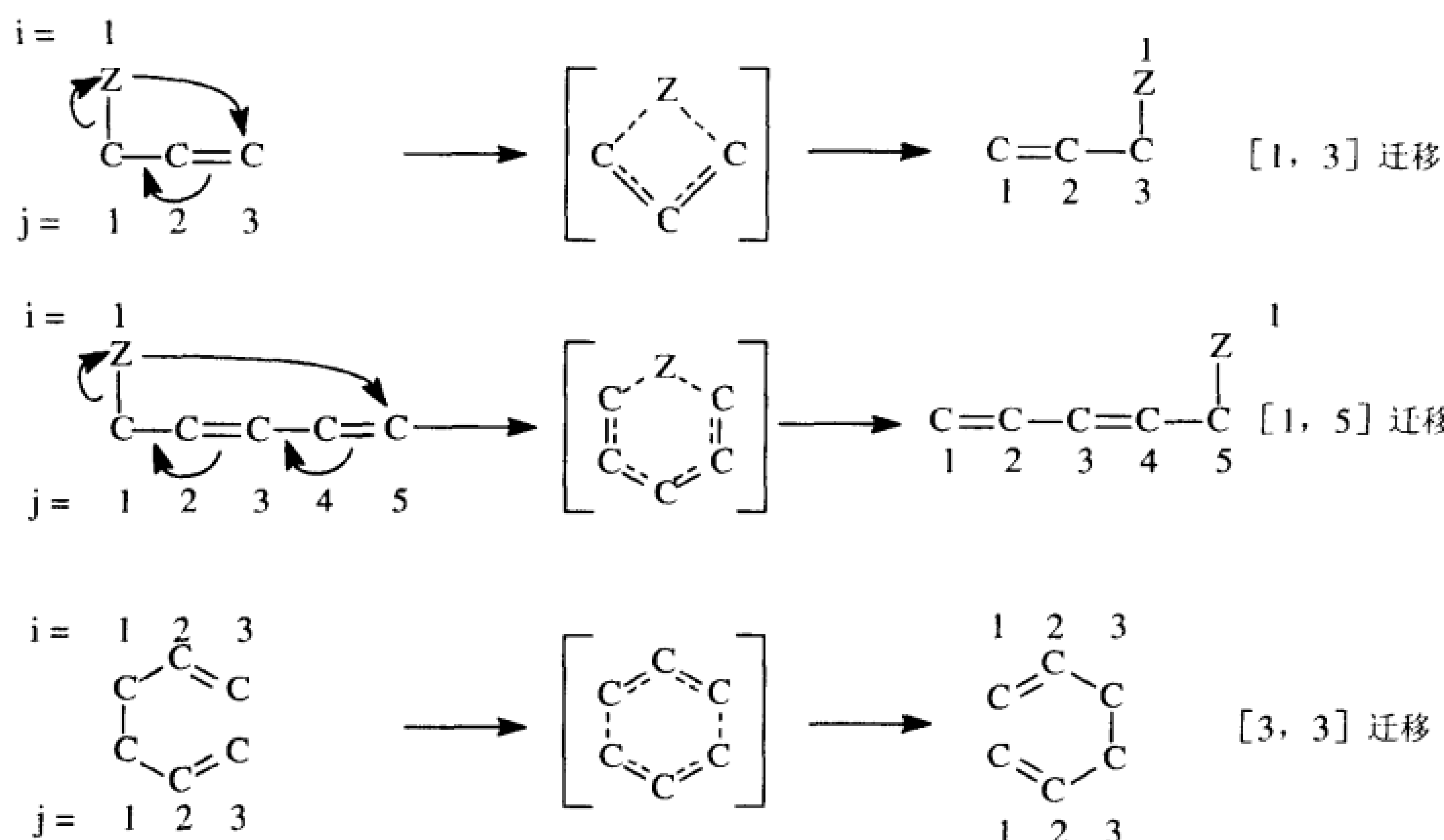
练习题 15.3 环戊二烯经放置后可自发地形成二聚环戊二烯，通过加热分馏又可从二聚环戊二烯再生出环戊二烯，




试问：在形成二聚环戊二烯的过程中发生了什么反应？在环戊二烯的再生中又发生了什么反应？

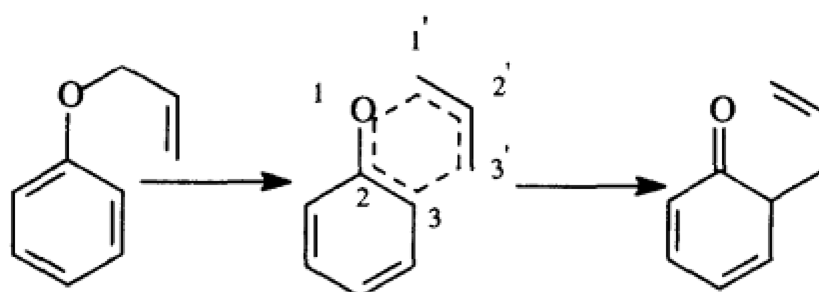
## 三、σ迁移反应

在化学反应中，一个以σ键相连的原子或基团，从共轭体系的一端迁移到另一端，同时伴随着π键转移的协同反应，称为σ迁移反应，或称为σ迁移重排反应。迁移的基团经常是氢原子、烷基或芳基，它与一般重排反应不同，σ键迁移过程中不存在任何通常的正、负离子或卡宾等中间体，而是通过环状过渡态，旧键的断裂和新键的生成协同一步完成，并受分子轨道对称性所控制的反应，在反应机理上同电环化反应相似。例如：

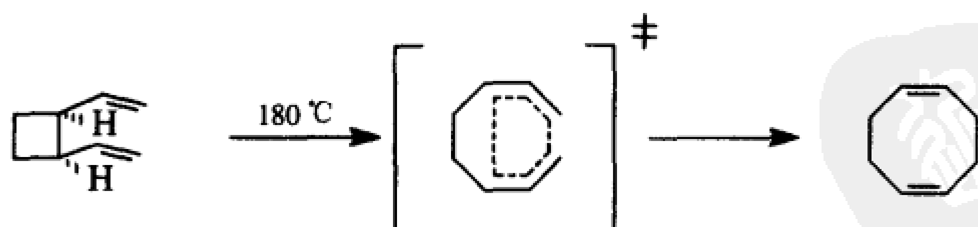



上述[1,3]、[1,5]和[3,3]迁移表示σ迁移后所联结的两个原子位置的编号。σ迁移反应的表示方法是以反应物中发生迁移的σ键作为标准，从这个σ键的两端开始分别编号，把新生成的σ键所联结的两个原子的编号位置i，j放在方括号内，则这个σ迁移反应可表达为[i，j]σ迁移反应。如 Claisen 重排和 Cope 重排反应都是[3,3]σ迁移反应的例子：

Claisen 重排：



Cope 重排：




σ迁移过程可以通过两种在拓朴学上互不相同的途径来进行，从几何构型来看，可以将σ迁移反应分为两种类型：

同面迁移：迁移基团在迁移的前后保持在共轭π体系平面的同一面；

异面迁移：迁移基团在迁移后移向π体系的反面。

以上迁移类型，在实际反应中规律性很强。如图 15-12 所示：

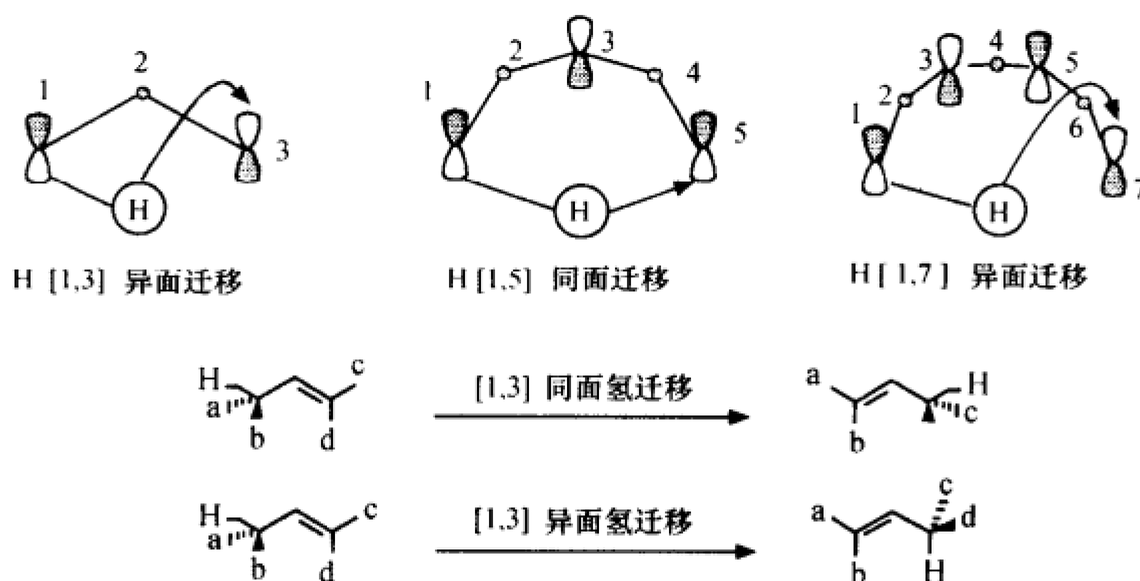



图 15-12 同面迁移和异面迁移示意图

σ 迁移反应的规律，可以用前线轨道理论来解释。在 σ 迁移反应的环状过渡态中，迁移基团同迁移起点及终点是键合着的。为便于理解，可以把 σ 迁移反应中的烯丙基型化合物看作为氢原子（或自由基 R·）和烯丙基型自由基来处理（当然，实际中协同反应不产生自由基），这样一来，σ 迁移反应过渡态中的成键，则可以看作是由一个原子（或自由基）轨道和一个烯丙基型自由基（π 骨架）轨道之间的重叠而成的。即一个组分的 HOMO 和另一个组分的 HOMO 发生重叠。

烯丙基型自由基的 HOMO 与 π 骨架碳原子的数目有关，迁移基团是从烯丙基型自由基的一端转移到另一端，因此要注意的是两个末端碳。图 15-13 是简单的烯丙基型自由基的轨道组合。

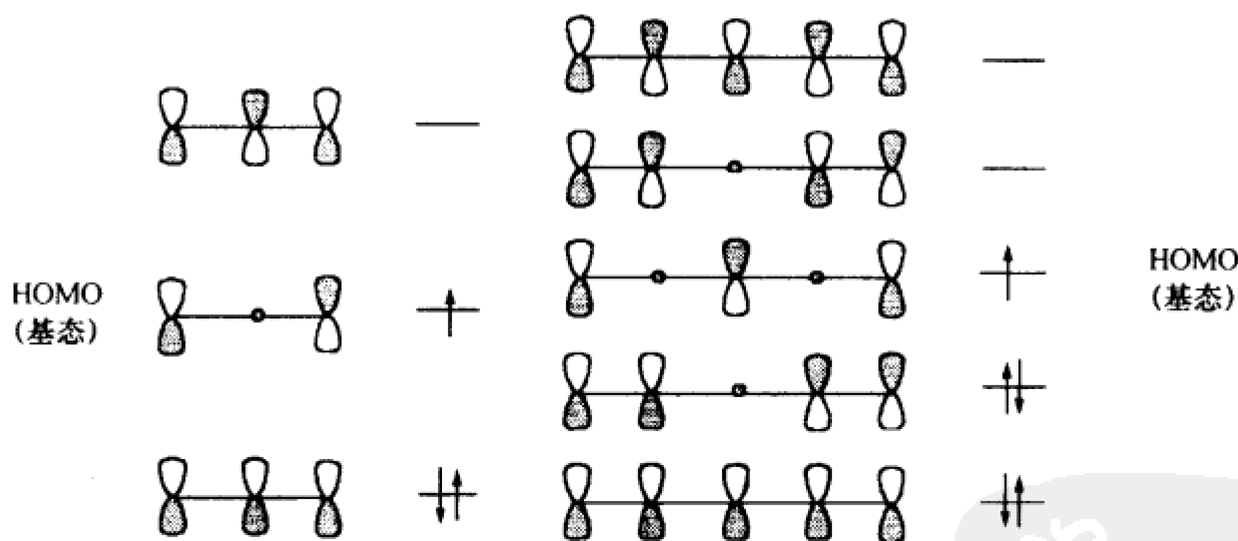



图 15-13 烯丙基和戊二烯基自由基的轨道组合

从图 15-14 可以看到，从 C-3、C-5 到 C-7 等等，这些末端碳的对称性是有规则地更换着的。

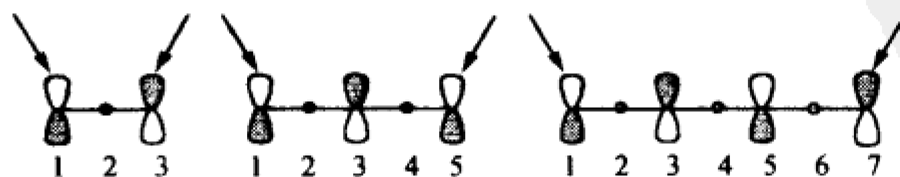
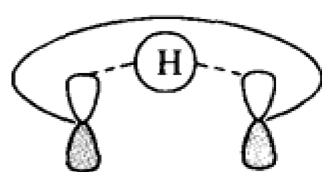
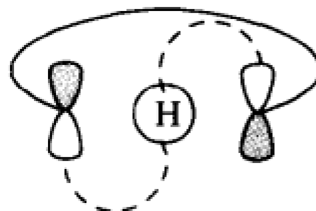



图 15-14 烯丙基型自由基的 HOMO

首先考虑迁移基团是氢原子的情况。当迁移基团是氢原子时，其 HOMO 为球形对称的 *s* 轨道，只有一叶，它与两端碳的 *P* 轨道重叠时，能否顺利迁移与烯丙基型游离基的轨道对称性质密切相关，究竟允许同面迁移还是允许异面迁移，取决于这些端头碳轨道的对称性：




同面迁移




异面迁移

所以，根据上述烯丙基型游离基的 HOMO 的对称性质，可见在加热情况下，氢 σ 键迁移具有如下规律：

同面迁移： [1,3]对称-禁阻　　异面迁移： [1,3]对称-允许

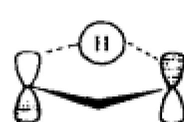
[1,5]对称-允许　　[1,5]对称-禁阻

[1,7]对称-禁阻　　[1,7]对称-允许

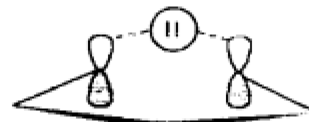
………..　　…………

在光照情况下，上述烯丙基型游离基的 HOMO 的对称性发生了变化，所以 σ 迁移反应与热反应的情况正好相反。

事实上，尽管在上述规律中，[1,3]、[1, 5] 异面迁移是对称性允许的，但由于受几何形状的限制，迁移时将要求 π 骨架发生很大的扭曲，反应是很难发生的。




[1,3]
对称 - 禁阻

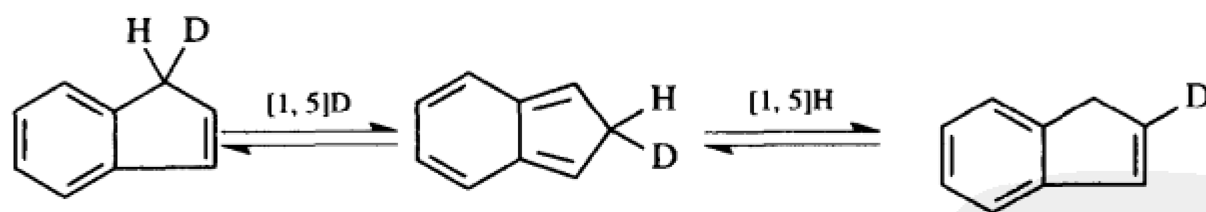



[1,5]
对称 - 允许

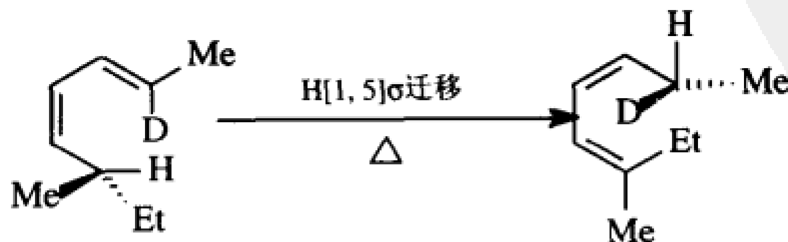
图 15-15　氢的[1,3]，[1,5]同面迁移

氢 σ 迁移反应的实例如下：

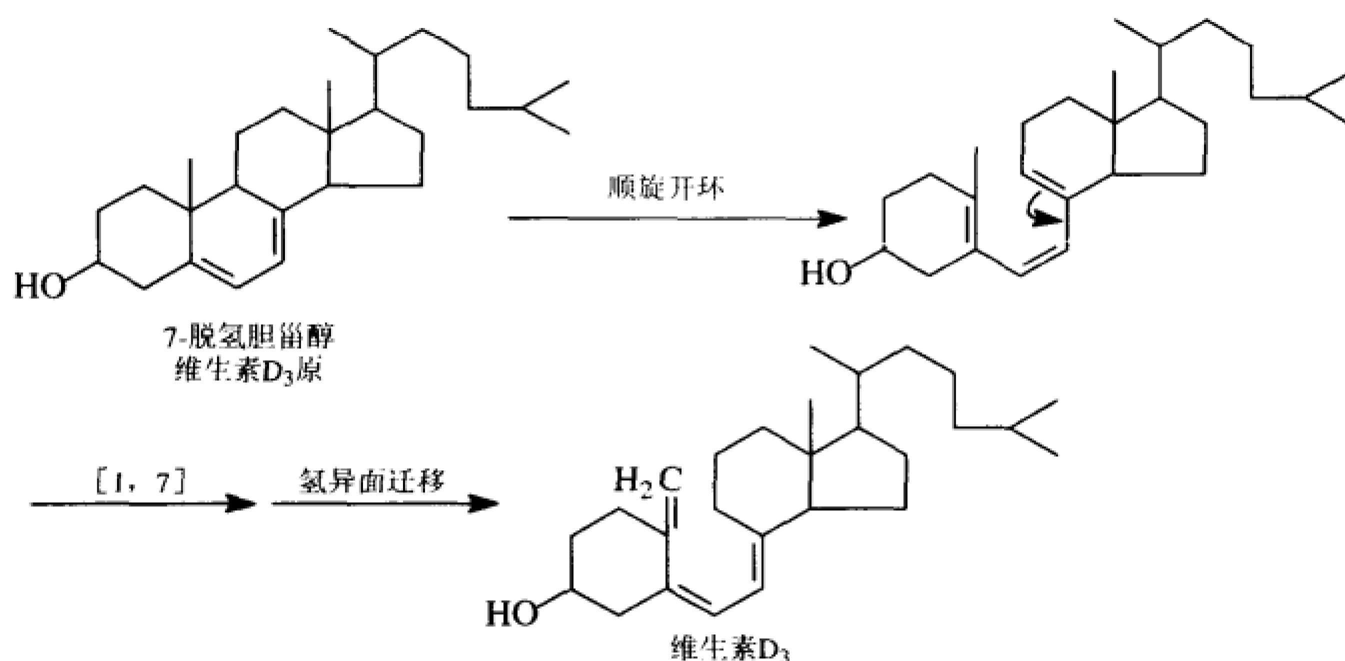
1-氘茚在加热至 200$^0$C 时，可得 2-氘茚，它是经过氘的 σ 键[1,5]迁移，而后又经过氢的 σ 键[1,5]迁移而得到的。




无环的共轭二烯中，氢[1,5]迁移活化能是较低的,氢的[1,5]同面迁移加热就能实现：




当动物的表皮在阳光照射下，7-脱氢胆甾醇可经过开环和 8 电子体系的异面氢[1,7]迁移而得到维生素 $D_3$：




如果迁移基团不是氢而是碳，这时，迁移基团的 HOMO 不再是球形对称的 *s* 轨道，而是 $sp^3$ 杂化轨道，因此，迁移基团本身也有一个同面和异面的问题，对于迁移基团来说，所谓同面，是指迁移的碳原子用 $sp^3$ 杂化轨道的同一半叶与 $\pi$ 骨架两端成键，这时，迁移碳的构型保持不变；所谓异面，是指迁移的碳原子用其 $sp^3$ 杂化轨道的两个不同的半叶与$\pi$骨架的两端成键，这时迁移基团的构型发生了转变。如图 15-16 所示：

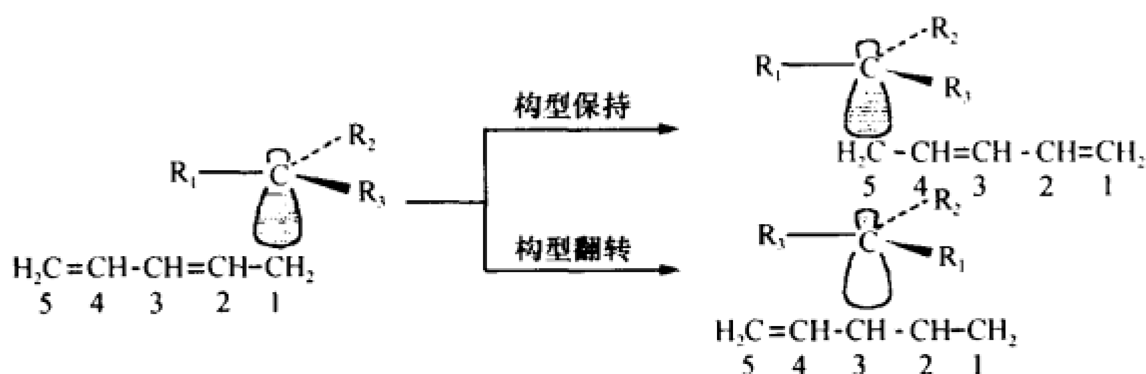
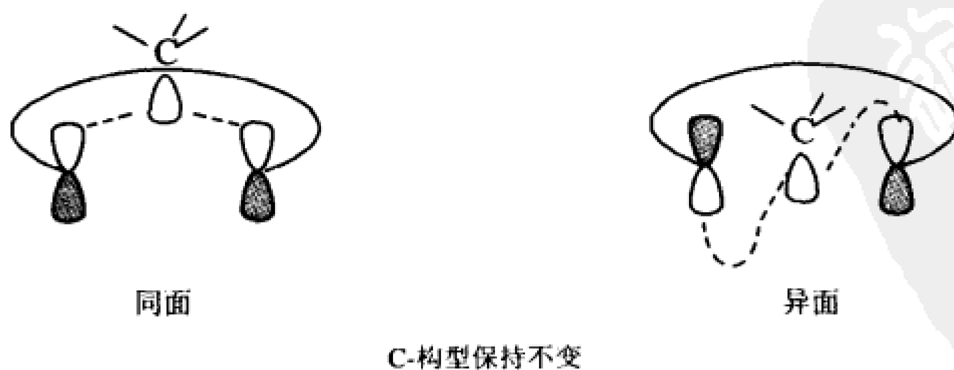



**图 15-16 碳 σ 迁移的立体选择**




对于迁移基团构型保持的情况，可以将迁移的碳原子看作是一个氢原子，这时的迁移的规律如同氢迁移。即在加热下，[1,3]同面迁移是对称性禁阻的，而[1,5]同面迁移是对称性允许的，

[1,3]或[1,5]的异面迁移则由于要求 π 骨架发生很大的扭曲，是难以进行的。在光照条件下，规律则正好相反。

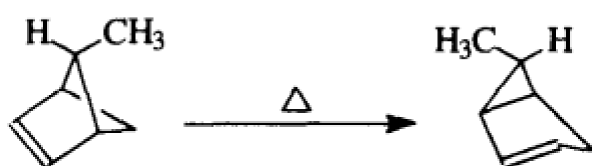



C-构型转变

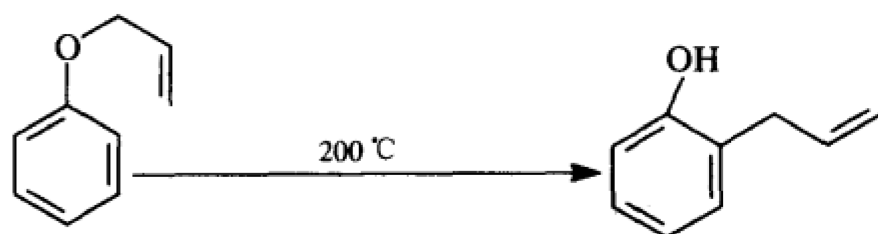
当迁移的碳原子的构型发生翻转时，情况就完全不同了，由于碳原子的 $sp^3$ 杂化轨道的两个不同的半叶的对称性是相反的，因此，迁移时所遵从的规律也与构型保持的情况相反。即在加热条件下，[1，3]的同面迁移是对称允许的，而[1，5]的同面迁移是对称性禁阻的。

如前所述，[1, 3]和[1, 5]碳原子的异面迁移，受制于几何形状的局限而难以发生。因此只能是同面迁移，这样便可以预测：在加热条件下，[1，3]迁移和[1，5]迁移都可以是对称性允许的，只是，在[1, 3]迁移时将伴有迁移碳原子的构型转变，而[1, 5]迁移，碳原子的构型保持不变。

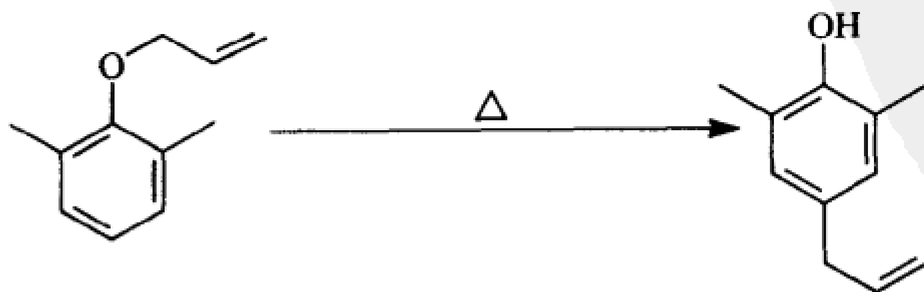
碳原子的[1，3] σ 键迁移，例如：



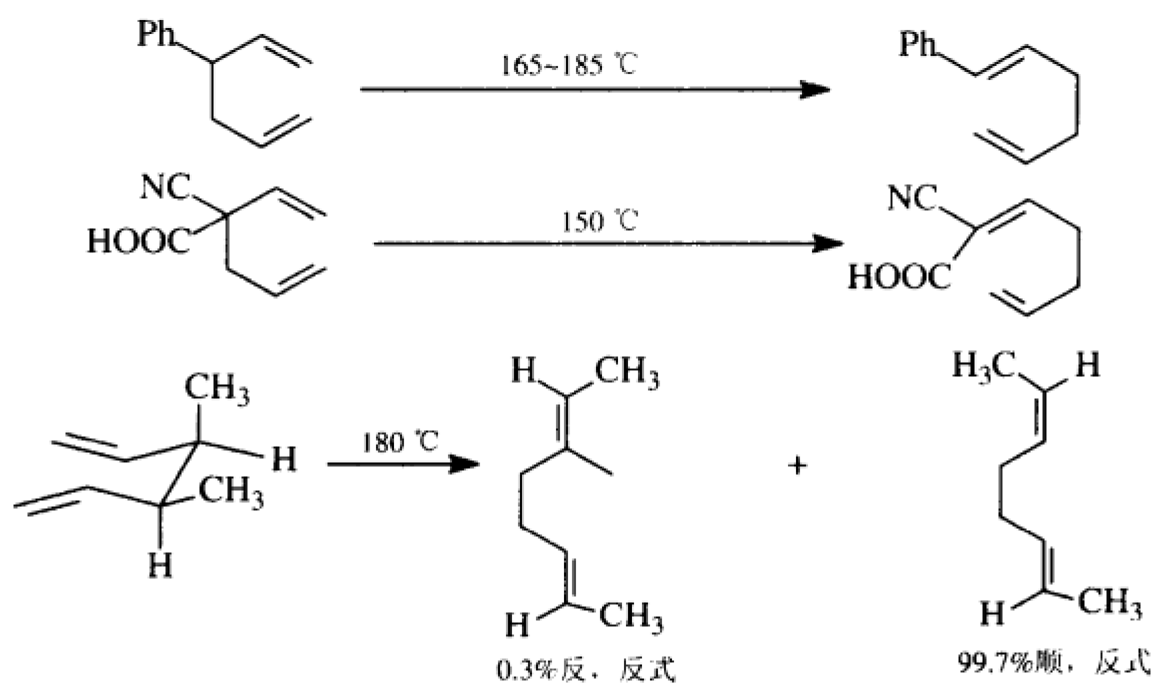

Claisen 重排和 Cope 重排都是[3,3]碳迁移重排,所不同的是，Claisen 重排中，是从氧迁移到碳，而在 Cope 重排中，是从碳迁移到碳。例如:



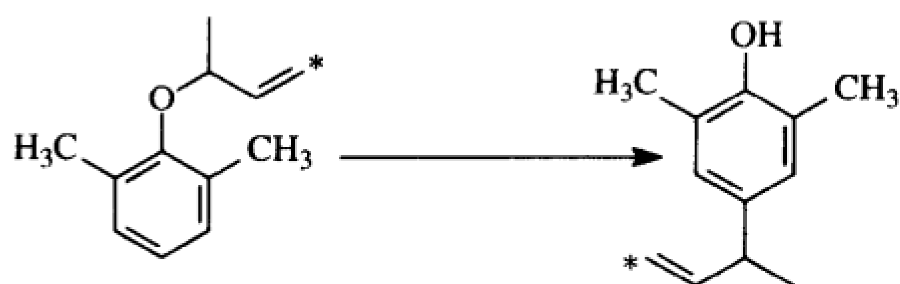

如果两个邻位都有取代基时,则烯丙基迁移到对位。反应机理经过了两次[3,3]碳迁移和一次[1,5]氢迁移。




Cope 重排：




练习题 15.4 试写出下列转化的反应机理，并指出每一步各经历了什么反应：




（郭 丽）



# 第十六章

# 16 氨基酸、多肽、蛋白质和酶的化学（简介）

蛋白质是与人类的生命活动密切相关的基础物质之一。蛋白质的英文名称 protein，来自希腊文的 proteios，意思是首要的、根本的。的确，蛋白质不仅可作为构成人体的结构物料，而且，代谢过程中的生物催化剂——酶、调节代谢的激素、与免疫功能有关的抗体等都是蛋白质，没有蛋白质就没有生命。

蛋白质是由氨基酸通过肽键（酰胺键）组成的高聚物。习惯上，将分子量在一万以下的这种聚酰胺称为多肽；分子量在一万以上的称为蛋白质（但也不很严格）。多肽不仅可构成分子量更高的蛋白质，很多多肽本身具有重要的生理功能，被称为活性肽。

蛋白质的生物合成受基因（见第 18 章核酸）控制。人类基因组工作框架图组装完成之后（2001 年 6 月），虽然提供了生命的蓝图，但根据这些信息产生行动，并推动人体发挥功能的却是蛋白质。因而 2001 年 10 月已创建了“人类蛋白质组组织（HUPO）”，以协调人类蛋白质组的破译，即充分认识人体每个蛋白质的结构和功能，从而能从分子水平上认识疾病和加快药物的发展速度。

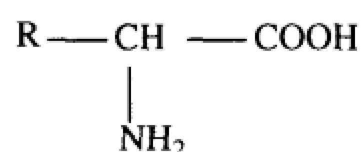
为了今后对蛋白质的深入了解，本章对氨基酸的化学及多肽和蛋白质的结构特点作些必要的、基本的介绍，并对酶的化学作一简介。

## 第一节 氨基酸

氨基酸（Amino acids），顾名思义，是一类分子中既有氨基，又有羧基的化合物。构成蛋白质的氨基酸主要是 20 种，其它有些是代谢过程中产生的。根据氨基酸中碱性、酸性基团的数目不同，可将氨基酸分为中性、碱性和酸性氨基酸三类。它们有的不能由人体从其它物质合成，而必需从饮食中获得，这些氨基酸称为必需氨基酸（见表 16-1）。氨基酸的名称常根据其来源或某些特性而命名，如甘氨酸，因其具甜味而得名；天冬氨酸来源于天门冬植物。

### 一、结构

由蛋白质水解后产生的氨基酸，除脯氨酸外，均为 $\alpha$-氨基酸，其结构通式表示如下：



R 代表侧链基因，不同的 α-氨基酸的差别就在 R 处，脯氨酸（见表 16-1）可看作是 α-亚氨基酸。

**表 16-1　构成蛋白质的氨基酸（偶极离子结构）**

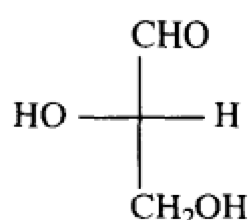
| 结构式 | 中文名称 | 英文名称 | 三字符号 | $pKa_1$（α-COOH） | $pKa_2$（α-$NH_3^+$） | $pKa_3$（侧链） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. 非极性中性氨基酸 | | | | | | |
| $H-CH(^+NH_3)COO^-$ | 甘氨酸 | glycine | Gly | 2.34 | 9.60 | |
| $CH_3-CH(^+NH_3)COO^-$ | 丙氨酸 | alanine | Ala | 2.34 | 9.69 | |
| $(CH_3)_2CH-CH(^+NH_3)COO^-$ | *缬氨酸 | valine | Val | 2.32 | 9.62 | |
| $(CH_3)_2CHCH_2CH(^+NH_3)COO^-$ | *亮氨酸 | leucine | Leu | 2.36 | 9.60 | |
| $CH_3CH_2CH(CH_3)-CH(^+NH_3)COO^-$ | *异亮氨酸 | isoleucine | Ile | 2.36 | 9.68 | |
| $C_6H_5-CH_2CH(^+NH_3)COO^-$ | *苯丙氨酸 | phenyalanine | Phe | 1.83 | 9.13 | |
| 吡咯烷环（$\overset{+}{N}H_2$）$-COO^-$ | 脯氨酸 | proline | Pro | 1.99 | 10.96 | |
| 2. 极性中性氨基酸 | | | | | | |
| 吲哚环（NH）$-CH(^+NH_3)COO^-$ | *色氨酸 | tryptophan | Trp | 2.38 | 9.39 | |
| $HOCH_2CH(^+NH_3)COO^-$ | 丝氨酸 | serine | Ser | 2.21 | 9.15 | 13.60（OH） |
| $HO-C_6H_4-CH_2CH(^+NH_3)COO^-$ | 酪氨酸 | tyrosine | Tyr | 2.20 | 9.11 | 10.07（酚 OH） |

续表

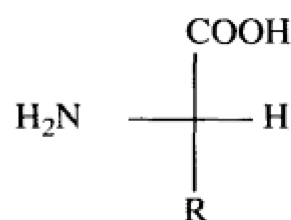
| 结构式 | 中文名称 | 英文名称 | 三字符号 | $pKa_1$（α-COOH） | $pKa_2$（α-$NH_3^+$） | $pKa_3$（侧链） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $HSCH_2CH(\overset{+}{N}H_3)COO^-$ | 半胱氨酸 | cysteine | Cys | 1.96 | 10.28 | 8.18（SH） |
| $CH_3SCH_2CH_2CH(\overset{+}{N}H_3)COO^-$ | *蛋氨酸 | methionine | Met | 2.28 | 9.21 | |
| $HO—CH(CH_3)—CH(\overset{+}{N}H_3)COO^-$ | *苏氨酸 | threonine | Thr | 2.09 | 9.10 | 13.60（OH） |
| $H_2N—C(=O)—CH_2CH(\overset{+}{N}H_3)COO^-$ | 天冬酰胺 | asparagine | Asn | 2.02 | 8.80 | |
| $H_2N—C(=O)—(CH_2)_2CH(\overset{+}{N}H_3)COO^-$ | 谷氨酰胺 | glutamine | Gln | 2.17 | 9.13 | |
| 3．酸性氨基酸 | | | | | | |
| $HOOCCH_2CH(\overset{+}{N}H_3)COO^-$ | 天冬氨酸 | aspartic acid | Asp | 2.09 | 9.60 | 3.86（β-COOH） |
| $HOO(CH_2)_2CH(\overset{+}{N}H_3)COO^-$ | 谷氨酸 | glutamic acid | Glu | 2.19 | 9.67 | 4.25（γ-COOH） |
| 4．碱性氨基酸 | | | | | | |
| $H_3\overset{+}{N}(CH_2)_4CH(NH_2)COO^-$ | *赖氨酸 | lysine | Lys | 2.18 | 8.95 | 10.53（ε-$\overset{+}{N}H_3$） |
| $H_2N—C(=\overset{+}{N}H_2)—NH(CH_2)_3CH(NH_2)COO^-$ | 精氨酸 | arginine | Arg | 2.17 | 9.04 | 12.48（质子化胍基） |
| 咪唑基—$CH_2CH(\overset{+}{N}H_3)COO^-$ | 组氨酸 | histidine | His | 1.82 | 9.17 | 6.00（咪唑基） |

注：有“*”者为必需氨基酸

除甘氨酸外，组成蛋白质的其它氨基酸中的α-碳原子均为手性碳，故具旋光性。习惯上，氨基酸的α-碳原子的构型是用 *D/L* 标记法标定：凡在下列氨基酸的费歇尔投影式中，氨基位置与 *L*-甘油醛中手性碳原子上的羟基位置相同者，称为 *L*-构型；反之为 *D*-构型。若以 *R/S* 标记法标定，*L*-构型相当于 *S*-构型。组成蛋白质的α-氨基酸均为 *L*-构型。氨基酸侧链的手性碳原子的构型按 *R/S* 标记法标定。

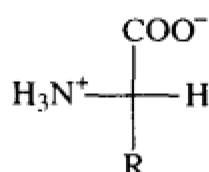


*L*-甘油醛



*L*-氨基酸（*S*-构型）

氨基酸具有接近 300℃的高熔点，难溶于非极性溶剂，在水中相对易溶。以上性质是与氨基酸内盐的结构相一致的。内盐也可称为偶极离子（Zwitterion，来自德文 Zwitter，两性）。并不是分子中只要存在碱性基团和酸性基团都能形成内盐，只有酸性基团的共轭碱的碱性弱于碱性基团时，才有可能形成内盐。天然的 α-氨基酸符合上述结构特点。



α-氨基酸的偶极离子结构

> 练习题 16.1　能否用测熔点的方法鉴定氨基酸?
> 练习题 16.2　对氨基苯甲酸或邻氨基苯甲酸不能明显地作为偶极离子存在，但是氨基酸和对氨基苯磺酸则能够，试解释此事实。

当氨基酸的水溶液碱化时，偶极离子将转变成阴离子；当氨基酸溶液酸化时，偶极离子将转变成阳离子，它们处于平衡中。阴离子和阳离子的量将根据溶液的 pH 值而定。



$$\underset{\text{偶极离子}}{H_3N^+{-}CHRCOO^-} + OH^- \rightleftharpoons \underset{\text{阴离子}}{H_2NCHRCOO^-} + H_2O$$



$$\underset{\text{偶极离子}}{H_3N^+{-}CHRCOO^-} + H_3O^+ \rightleftharpoons \underset{\text{阳离子}}{H_3N^+{-}CHRCOOH} + H_2O$$

由于氨基酸的偶极离子结构，当氨基和羧基需发生反应时，都应调节溶液的酸碱度，以增加它们的浓度，有利反应。例如，当需进行氨基的酰化反应时，溶液中应有碱存在，使游离的氨基浓度加大。

> 练习题 16.3　试提出一个方法来加速氨基酸羧基的酯化反应。

## 二、酸碱性及分类

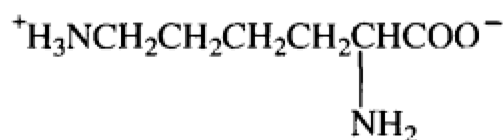
以上已述，氨基酸可分为中性、碱性和酸性三类。下面重点讨论在这些不同类别的氨基酸

中，碱性基团和酸性基团的酸碱强度、偶极离子的结构及在生理条件下存在的形式。

中性氨基酸中的 R 基团是带有烃基、芳基的非极性基团或带有羟基、巯基等极性的基团（见表 16-1）。中性氨基酸中的 α-羧基的平均 p$K_a$ 值在 2.2 左右，比醋酸（p$K_a$=4.76）和一般羧酸的酸性强，这是由于 α-$NH_3^+$的吸电子诱导效应，使 α-COOH 的羧酸根负离子较稳定所致。中性氨基酸中的 α-$NH_2$ 的碱性比脂肪族伯胺的碱性弱，例如，α-$NH_3^+$（α-$NH_2$ 的共轭酸）的 p$K_a$ 约为 9.4，而 $CH_3NH_3^+$的 p$K_a$ 约为 10.64。碱的共轭酸的 p$K_a$ 值小，酸性就大，说明此碱结合质子的能力弱，即碱性弱。这是 α-COOH 的吸电子诱导效应所致。中性氨基酸的水溶液显弱酸性，因为 α-COOH 的解离程度比 α-$NH_2$ 大（α-COOH，p$K_a$=2.2；α-$NH_2$，p$K_b$=4.6）

碱性氨基酸中的 R 基团带有可与质子结合的碱性基团如氨基、胍基和咪唑基，构成了赖氨酸、精氨酸和组氨酸，现分别讨论之。

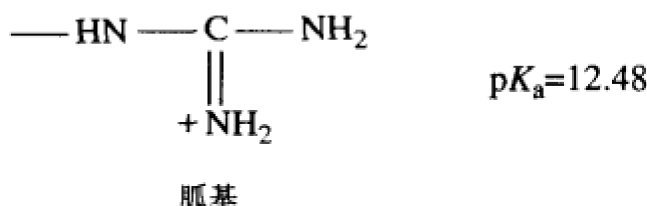
1．**赖氨酸**　赖氨酸中的 ε-$NH_2$ 离 α-COOH 较远，因而碱性比 α-$NH_2$ 的强（ε- $NH_3^+$ p$K_a$=10.53；α- $NH_3^+$ p$K_a$=8.95）。它的偶极离子具有以下结构：




赖氨酸

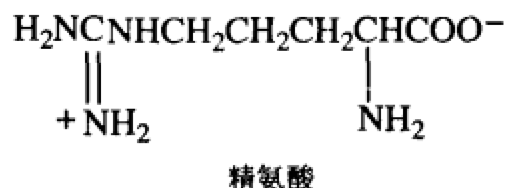
在生理条件下，α-$NH_2$ 也会被质子化。当赖氨酸参与多肽或蛋白质的结构后，ε-$NH_2$ 常以- $NH_3^+$形式存在。

2．**精氨酸**　精氨酸中的 R 基含有胍基，它是强碱性基团




胍基

因此精氨酸的偶极离子应为以下结构：




精氨酸

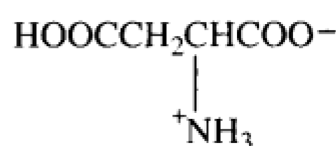
在构成蛋白质后，精氨酸侧链中的胍基也总是以质子化状态存在。

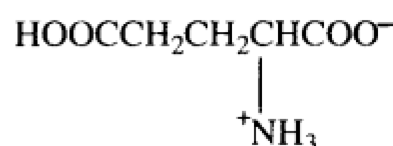
3．**组氨酸**　组氨酸中咪唑环的 p$K_a$=6.00，比 α-$NH_2$ 的碱性弱。氨基酸中只有这个侧链的 p$K_a$ 值与生理条件（pH=7.35）接近。组氨酸的偶极离子的正电荷是在 α-$NH_2$ 上。在生理条件下咪唑环是否质子化，按具体环境的酸碱强度而定。咪唑环既是一个弱酸，又是一个弱碱，还是一种极好的亲核试剂。（图 16-1）




**图 16-1　咪唑环的酸、碱功能**

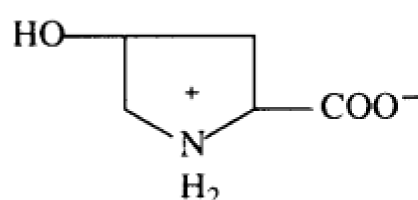
酸性氨基酸是指 R 基团中含羧基，它们是天冬氨酸和谷氨酸。

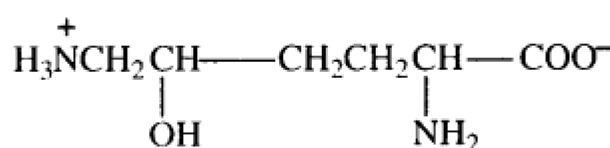

天冬氨酸


谷氨酸

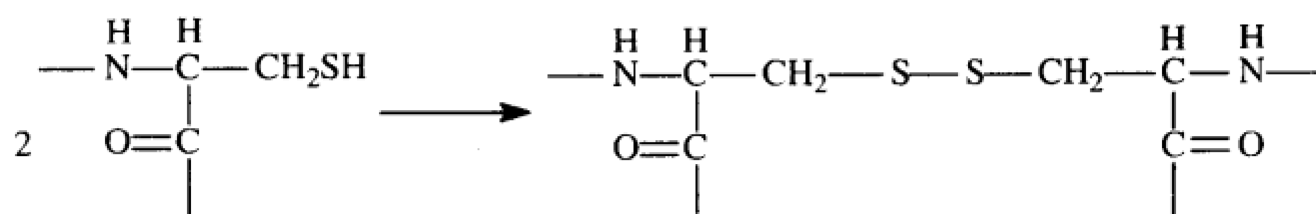
天冬氨酸的 β-COOH 和谷氨酸的 γ-COOH 的酸性比 α-COOH 弱（因它们离 α-$NH_3^+$远），因此偶极离子中是 α-COOH 成负离子，但在生理条件下，前两者也有解离的可能。天冬氨酸 β-羧基的 $pK_a$ 为 3.86，比谷氨酸 γ-羧基的酸性强（$pK_a$=4.25）。如果注意它们离 α-$NH_3^+$的距离不同，就不难理解了。在体内某些微环境下，天冬氨酸的 β-羧基可以 $COO^-$的形式存在；但酸性稍弱的谷氨酸的 γ-羧基有可能以-COOH 状态存在。

在蛋白质中还存在除以上 20 种以外的氨基酸，如存在于胶原蛋白中的羟脯氨酸和 5-羟基赖氨酸，是脯氨酸和赖氨酸进入多肽链后被羟化酶羟化后的衍生物。


羟脯氨酸(Hyp)


5-羟基赖氨酸(Hyl)

又如胱氨酸，是半胱氨酸进入多肽链后，二个半胱氨酸残基侧链上的巯基氧化而成的二硫化物。


两个半胱氨酸残基　　　　胱氨酸残基

有关残基的概念见多肽部分。

## 三、等电点

氨基酸在水溶液中所处的状态，除与本身结构有关外，还与溶液的 pH 值有关。


阴离子　　　偶极离子　　　阳离子

当氨基酸的水溶液置于电场中时，随着加入碱或酸，会产生相应阴离子或阳离子。在 PH 值大于特定值的溶液中，阴离子的量超过阳离子，氨基酸会向电场的阳极泳动（此操作称为电泳 electrophoresis）；在 PH 值小于特定值的溶液中，阳离子的量超过阴离子，氨基酸向阴极泳动。如果溶液的 pH 值使阴、阳离子的量相等，溶液中主要以电中性的偶极离子存在时，电场中就没有氨基酸的泳动发生，此时溶液的 pH 值就称为该氨基酸的等电点（Isoelectric point，PI）。在等电点时，由于没有带电的离子存在，此时的氨基酸在水中的溶解度最小。由于中性氨基酸

的酸性稍大于碱性，其水溶液中生成的阴离子略多于阳离子，欲到达等电点，需加入少量酸抑制阴离子的过量。所以，中性氨基酸的等电点不是 7，而是偏酸一边，一般在 5.0~6.0 之间。对于碱性氨基酸来说，由于碱性侧链的存在，在中性水溶液中，阳离子量肯定多于阴离子，必须加入碱来抑制其生成而达到等电的状态。因此，三种碱性氨基酸有较高的等电点（His7.59、Lys9.74、Arg10.76），碱性越强，PI 值越大。两个酸性氨基酸的等电点较低（Asp2.77、Glu3.22），因为分子中有两个羧基，只有加入较多的酸，才能抑制其阴离子的过量生成。氨基酸的酸性越强，其 PI 值越小。利用氨基酸在等电点时水溶度最小的性质，通过调节溶液的酸碱度，可对氨基酸的混合物进行初步分离和纯化。

练习题 16.4

（1）试提出一个分离甘氨酸、赖氨酸和谷氨酸的混合物的方法；

（2）试推测（1）中所列的三种氨基酸在 pH ≈ 4 时，在电场中泳动的方向。

## 四、氨基酸的化学反应

氨基酸的化学性质都是氨基、羧基和侧链中其它官能团性质的体现，例如：

**（一）与亚硝酸的反应**

$$\underset{\substack{|\\ H_3N^+}}{RCHCOO^-} + HNO_2 \longrightarrow \underset{\substack{|\\ OH}}{RCHCOOH} + N_2\uparrow + H_2O$$

由于可定量释放出氮气，故可定量的计算氨基酸的量。此法称为 Van Slyke 氨基氮测定法，常用于氨基酸、蛋白质分析。

**（二）脱羧反应**

α-氨基酸在体外（如加 Ba（OH）$_2$、加热）或体内酶的作用下，均可发生脱羧反应，生成胺类：

$$\text{组氨酸 (咪唑环}-CH_2CHCOO^-\text{, }{}^+NH_3\text{)} \xrightarrow[\text{或酶}]{Ba(OH)_2,\ \triangle} \text{组胺 (咪唑环}-CH_2CH_2NH_2\text{)} + CO_2\uparrow$$

组氨酸　　组胺

**（三）氨基转移反应**

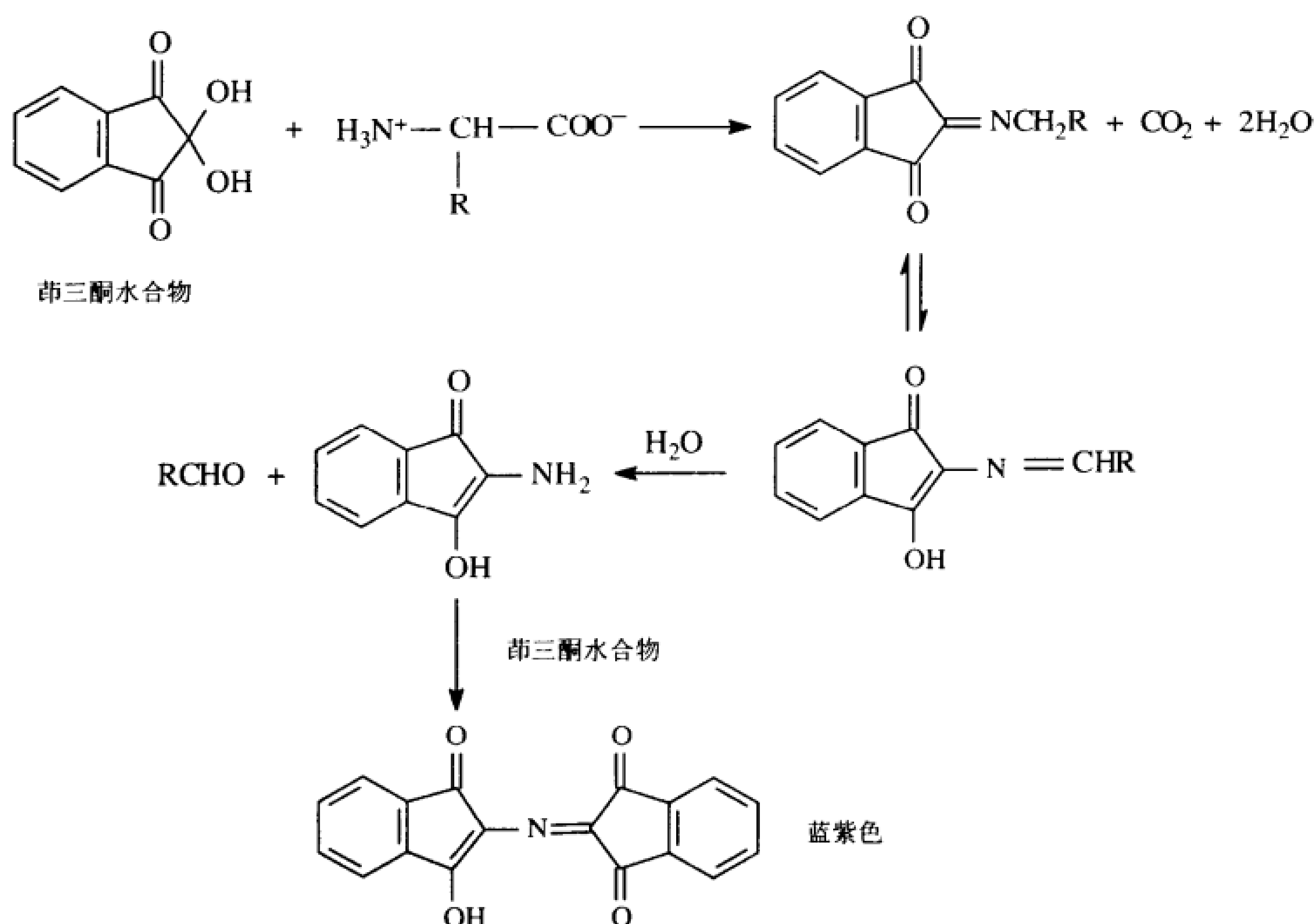
α-氨基酸在体内代谢时，可在酶的作用下，发生氨基转移作用，本身成为 α-酮酸，接受氨基的一般是 α-酮戊二酸。α-酮戊二酸转为谷氨酸，后者可参与成脲的代谢反应。

$$\alpha\text{-氨基酸} + \alpha\text{-酮戊二酸} \rightleftharpoons \alpha\text{-酮酸} + \text{谷氨酸}$$

**（四）与茚三酮的显色反应**

α-氨基酸与茚三酮的水合物在水溶液中共热时，可经一系列反应，最终生成蓝紫色的化

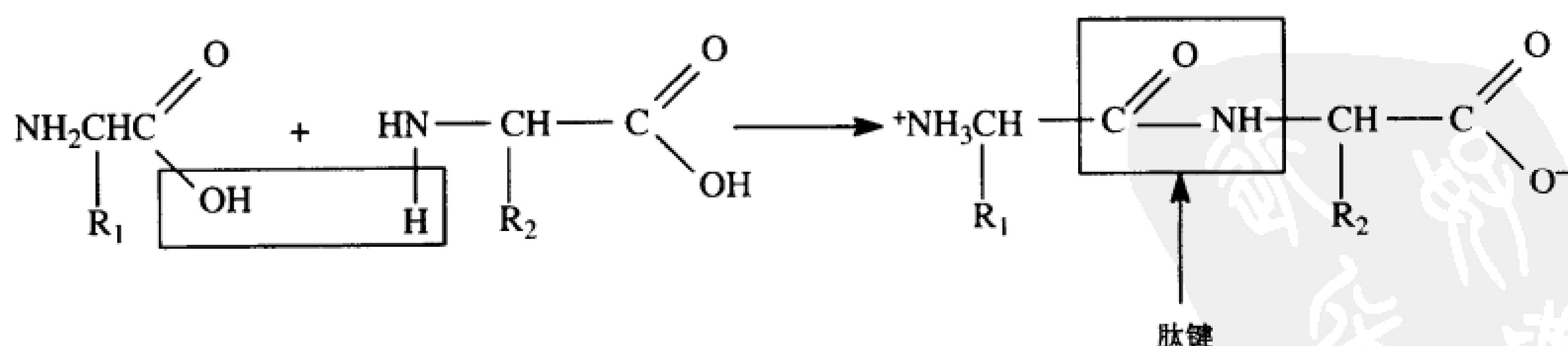
合物，



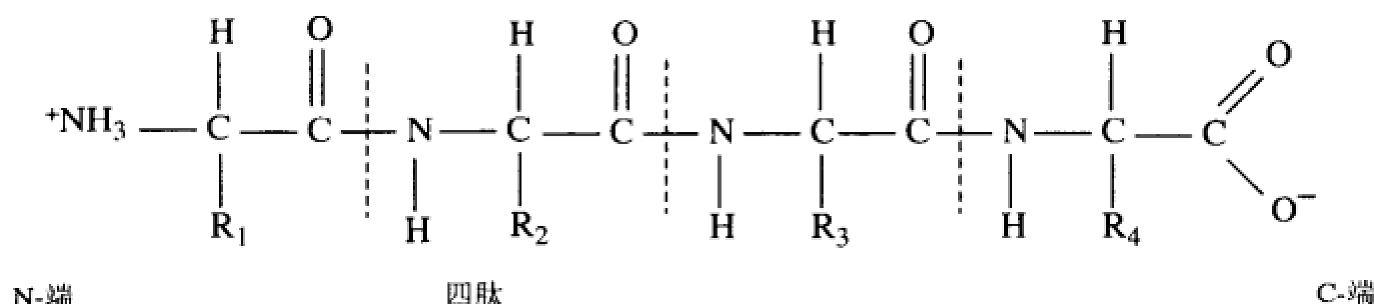

释放出的 $CO_2$ 量与氨基酸的量成正比。因此，此反应除可作为色层分析的显色反应外，也可作为氨基酸的定量分析方法。

## 第二节 多肽和蛋白质

由氨基酸相互脱水形成的聚酰胺称为肽（peptides）或蛋白质。

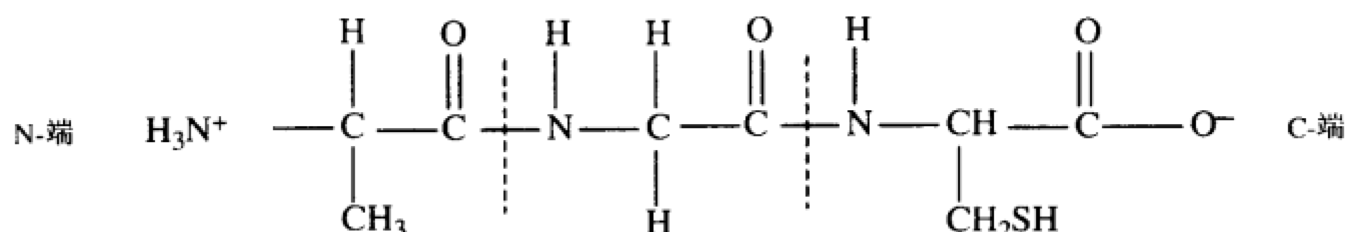



一般来说，由 10 个以内氨基酸相连而成的肽称为寡肽（oligopeptides）；更多氨基酸构成的肽称为多肽（polypeptides）。多肽链有两端，有自由氨基的一端称为氨基末端或 N-端；有游离羧基的一端称为羧基末端或 C-端。多肽链就是由多个氨基酸构成的肽链（主链）和变化多端的侧链两部分组成，主链常被称为骨架。




## 一、多肽的命名

命名多肽时从 N-端开始，按顺序直至 C-端。除 C-端氨基酸残基保留氨基酸原名外，其余每个氨基酸残基都用“酰”字代替“酸”字，例如由丙氨酸、甘氨酸和半胱氨酸组成的三肽，其结构和名称如下：

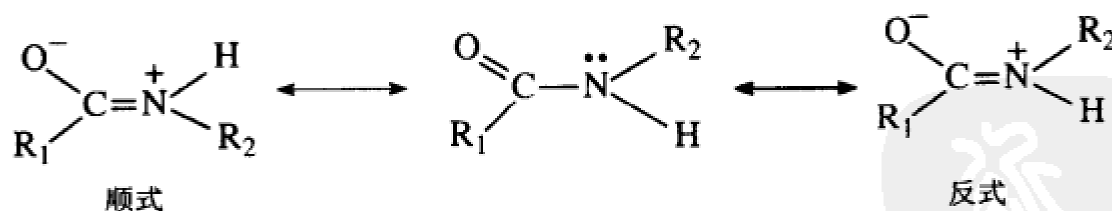



丙氨酰甘氨酰半胱氨酸（三肽）

书写肽的结构时，也可用表 16-1 中氨基酸的英文三字符号或中文词头表示，氨基酸之间用“短直线”，或“点”隔开。例如：上述三肽可缩写为 Ala-Gly-Cys 或丙 · 甘 · 半胱。

## 二、肽键的结构特点

20 世纪 30 年代末，鲍林（L.Pauling）和科里（R.B.Corey）应用 X 线衍射技术研究了氨基酸和寡肽的晶体结构，目的是要获得一组标准的键长和键角，以推导肽的构象。他们提出了肽键的刚性和平面性，即认为肽键中的 N 原子与羰基之间存在 $p\,\pi$ 共轭关系，肽键中的 C-N 键键长为 0.132nm，介于 C-N 单键（0.149nm）和 C=N 双链（0.127nm）之间，因而肽键中的 C-N 键具有部分双键特性，不能自由转动，有一定刚性，并导致与其相连的两个基团有顺反异构体存在（实际以反式存在）。




肽键的共振结构式及反式构型

同样由于上述 $p\,\pi$ 共轭的关系,使组成肽键的 C、O、N 和与 C、N 直接相连的二个 $C_\alpha$ 构成了 $C_\alpha$-C 和 $C_\alpha$-N 键，它们均为典型的单键，可自由旋转，一般用 $\varphi$ 代表 $C_\alpha$-C 键的旋转角度，用 $\psi$ 代表 $C_\alpha$-N 键的旋转角度。如果每一个氨基酸残基的 $\varphi$ 和 $\psi$ 角度已知，就可决定相邻肽单元平面的相对空间位置，多肽主链的构象就可确定。（图 16-2）

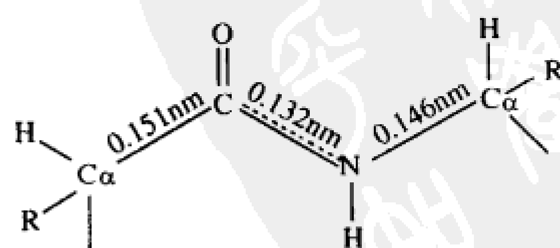



图 16-2 肽键的平面性和各键键长

## 三、肽的一级结构测定

测定肽的一级结构要解决两个问题：(1) 肽分子由哪些氨基酸残基组成？每种有多少？(2) 它们在肽链中的排列顺序如何？下面分别介绍：

**(一) 测定肽的组成**

在酸性溶液中将肽进行水解（碱性溶液易引起消旋化），用分离氨基酸的方法（如色谱法），将氨基酸的混合物进行分离和分析，从所得到的各个氨基酸的重量被各自的分子量除，就可计算出各个氨基酸的摩尔数即残基的相对数目。根据肽的分子量即可得出肽的分子式。

> 练习题 16.5 (1) 从鲑鱼精液中得到一种多肽（鲑精蛋白），其 100g 样品水解后的产物分析结果为异亮氨酸(1.28g)、丙氨酸(0.89g)、缬氨酸(3.68g)、甘氨酸(3.01g)、丝氨酸(7.29g)、脯氨酸（6.90g）和精氨酸（86.40g），试求此多肽中上述氨基酸残基的相对数目，即此肽的实验式（注：由于多肽水解时加入了水，故上述产物的总量超过 100g）。
> (2) 上述鲑精蛋白的分子量是 10,000，试求其含的各种氨基酸残基的准确数目，即此肽的分子式。

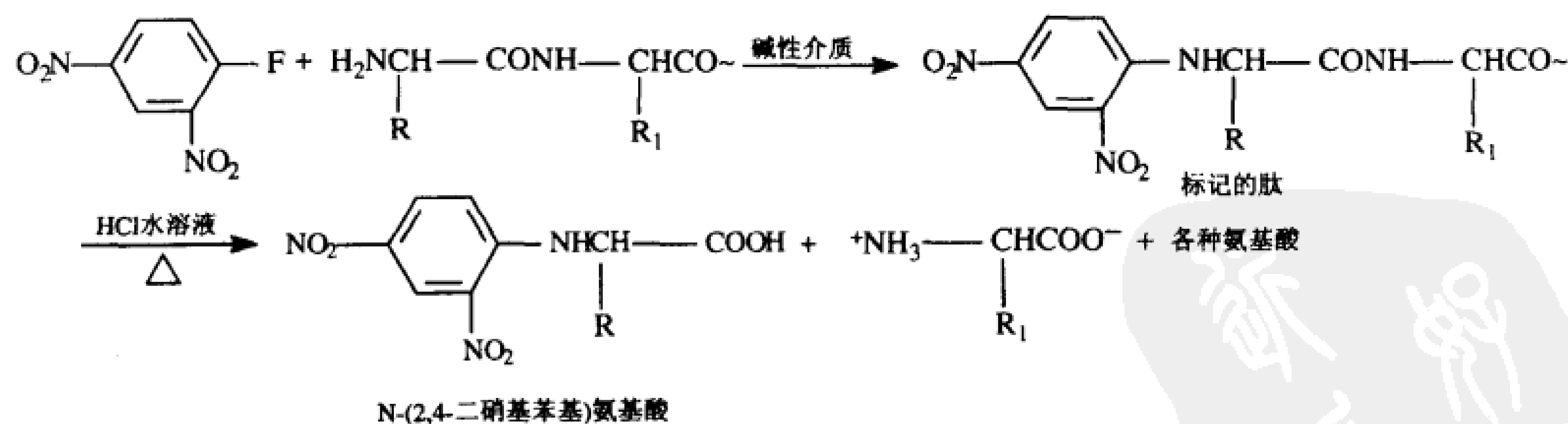
**(二) 序列测定**

此项工作可将末端残基分析法和部分水解法结合起来进行。

**1. 末端残基分析法**

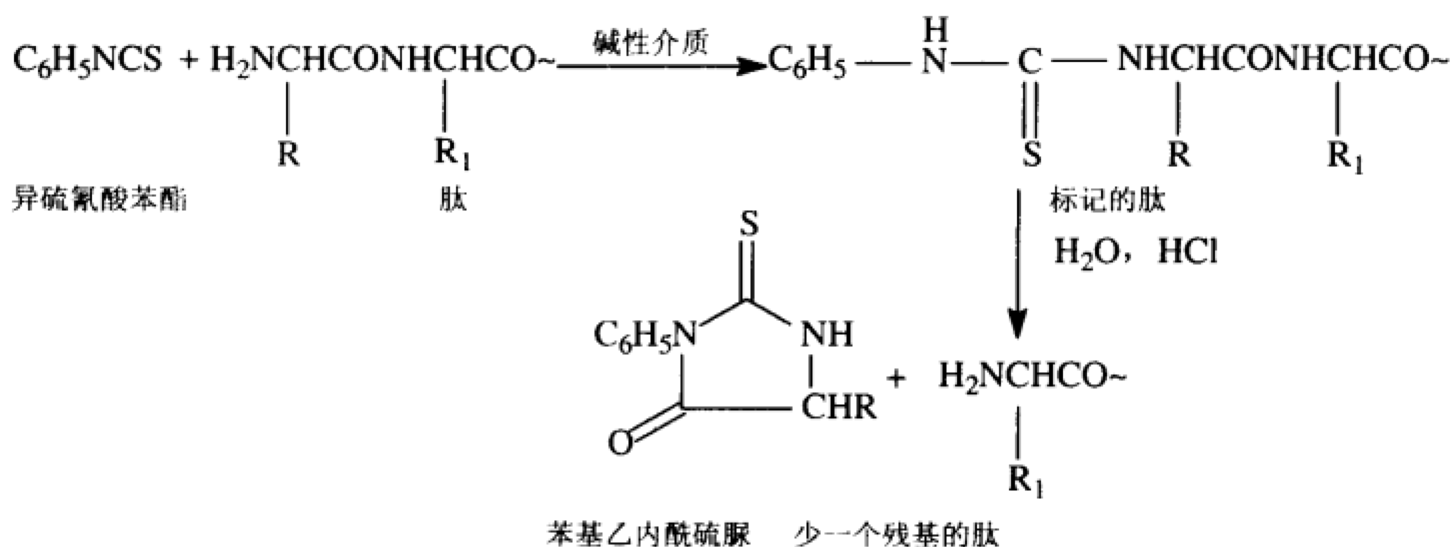
**(1) N-端氨基酸残基分析**

① **2,4-二硝基氟苯法 DNFB**：N-端游离氨基与 2,4-二硝基氟苯发生亲核取代反应，生成 N-二硝基苯基衍生物，然后水解肽，分出被 2,4-二硝基苯基标记的氨基酸，即可知原肽 N-端的氨基酸结构，此法由圣格尔（F· Sanger 美国）在 1945 年提出：




此法的缺点是：2,4-二硝基氟苯反应后的肽会全部水解，但只给出一个信息，浪费样品。

② **异硫氰酸苯酯法**：这是上法的改良，是埃德曼（P.Edman 瑞典）在 1950 年提出。他用异硫氰酸苯酯与多肽 N-端氨基反应，然后用盐酸选择性地将 N-端残基以苯基乙内酰硫脲形式分离出来，进行鉴定，肽链的其余部分完整地保留下来，不受影响。缩短的肽链又可再作类似的分析。




**（2）C-端氨基酸残基分析** 最常用的方法是用羧肽酶（从胰脏中获得）选择性地切除多肽链中与游离 α-羧基相邻的肽键（C-端残基）。

**2. 部分水解法** 在实际应用时，用逐步消除末端残基的方法来测定一个分子量较大的长肽链中全部残基的顺序是行不通的，不仅因为步骤多，而且有时会产生消旋等问题。现用的方法是先将大分子的肽链部分水解（用酸或酶）成小肽的片断，然后再用末端残基分析法加以鉴定。当有足够的小片断被鉴定之后，就有可能求出整条链中残基的顺序。以简单的三肽甘·丙·丝为例，当部分水解时可生成两个二肽：甘·丙及丙·丝，很清楚，丙氨酸是中间的氨基酸。

| 练习题 16.6　已知某肽经酸性部分水解后可生成缬·天冬+ 谷·组+苯丙·缬+天冬·谷四个二肽，试写出此肽的结构。 |
|---|

## 四、蛋白质的结构层次

蛋白质是具有三维结构的复杂分子，了解蛋白质的分子结构是了解其生物学功能的基础。1952 年丹麦生物化学家林德尔斯汤姆·莱恩（Linderstrom-Lang）第一次提出蛋白质三级结构的概念，其内容包括：一级结构，指多肽链中氨基酸的一定顺序，是靠共价键维持多肽链的连接，不涉及其空间排列；二级结构，指多肽链骨架的局部空间结构，不考虑侧链的构象及整个肽链的空间排列；三级结构则是指整个肽链的折叠情况，包括侧链的排列，也就是蛋白质分子的空间结构或三维结构。1958 年，美国晶体学家贝尔耐（Bernal）在研究蛋白质晶体结构时发现，并非所有蛋白质的结构都达到三级结构水平；而有些蛋白质则有更复杂的结构，即在蛋白质中，具有三级结构的多肽链可形成亚基，许多蛋白质是由相同或不相同的亚基，靠非共价键结合在一起，他将这种结构称为四级结构。现在，蛋白质的一级、二级、三级和四级结构的概念已由国际生物化学与分子生物学协会（IUBMB）的生化命名委员会采纳并做出正式定义。下面对上述结构层次的概念进行简介。

**（一）一级结构**

通常是指蛋白质肽链的氨基酸残基的排列顺序。对由多个亚基组成的蛋白质而言，它们的一级结构应包括

各个亚基肽链的一级结构。

蛋白质的一级结构决定了蛋白质的高级结构，并可由一级结构获得有关蛋白质高级结构的信息。

**（二）二级结构**

蛋白质的二级结构是指肽链中局部肽段的构象，是蛋白质复杂的空间构象的基础，故它们也可称为构象单元。各类二级结构的形成几乎全是由于肽链骨架中的羰基上的氧原子与亚胺基上的氢之间的氢键所维系，其它作用力如范德华力也有一定贡献。某一肽段，或某些肽段间的氢键越多，它们形成的二级结构越稳定。二级结构包括以下各种类型：

**1．规则的二级结构** $\alpha$-螺旋和 $\beta$-折叠。

最早的蛋白质二级结构是鲍林及其同事于 1952 年提出的 $\alpha$-螺旋和 $\beta$-折叠。

**（1）$\alpha$-螺旋：** $\alpha$-螺旋（$\alpha$-helix）是个棒状结构，多肽链的链围绕中心轴呈有规律的螺旋式上升（见图 16-3），螺旋的走向为顺时针方向，即右手螺旋，其 $\psi$为-47°，φ为-57°，所有肽键都是反式，氨基酸的侧链伸向螺旋外侧，每 3.6 个氨基酸残基螺旋上升一圈，螺距为 0.54nm。在 $\alpha$-螺旋中氢键起着重要的稳定作用。此类氢键是由肽链骨架中的第 i 个羰基上的氧原子和第 i+4 个肽键的 NH 基上的氢所形成。因此，在肽段中，近 N-端的前三个亚胺基上的氢及近 C-端的最后三个羰基上的氧原子都不参与氢键的形成，这也是一些蛋白质的 N-端和 C-端不易形成 $\alpha$-螺旋的原因。

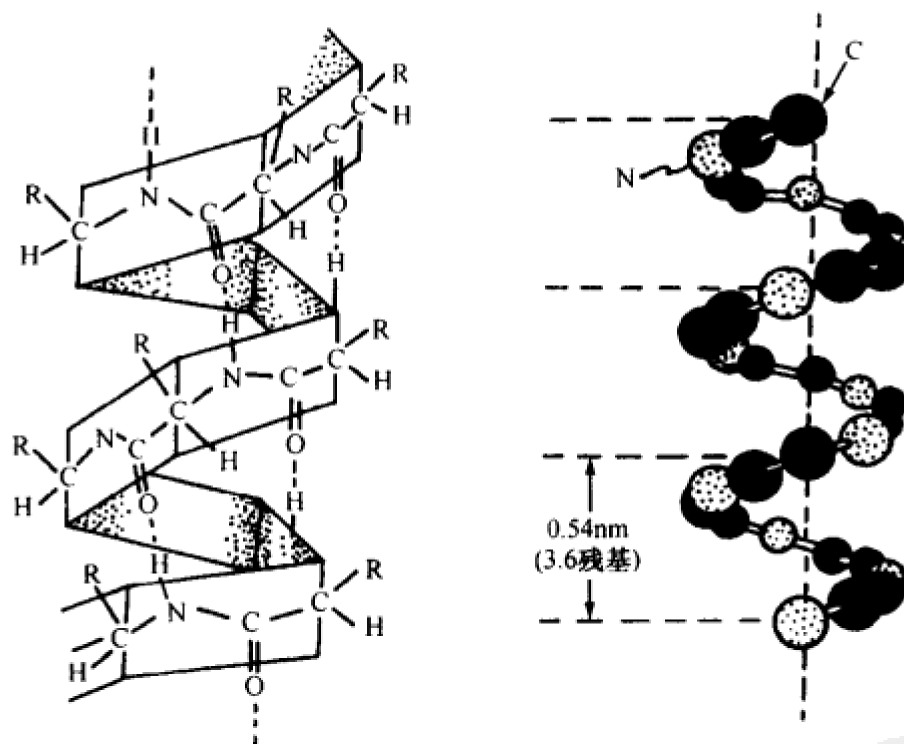



**图 16-3 $\alpha$-螺旋示意图**

侧链 R 基的形状、大小及荷电状态对 $\alpha$-螺旋的形成和稳定有一定影响。例如，甘氨酸没有侧链的取代基团，它参与的肽键活动性较大，因而影响 $\alpha$-螺旋的稳定；有较大体积 R 基的残基（如异亮氨酸、缬氨基、酪氨酸等），由于空间位阻，也妨碍 $\alpha$-螺旋的形成。此外，在酸性或碱性氨基酸残基集中的区域，由于同性相斥，形成 $\alpha$-螺旋较困难。脯氨酸是 $\alpha$-亚氨基酸，在多肽链中，脯氨酸残基的氮原子已无氢原子，故也不能形成 $\alpha$-螺旋（但能生成其它螺旋，略）。

**（2）$\beta$-折叠片：** $\beta$-折叠片（$\beta$-pleated sheet）是蛋白质二级结构中又一种普遍存在的规则的构象单元。是在 1951 年由鲍林等于 $\alpha$-螺旋之后阐明的第二个结构，故命名为 $\beta$-折叠片。$\beta$-折叠片是片状物，而非棒状物，在 $\beta$-折叠片中多肽链几乎是完全伸展的（见图 16-4），相连的肽链或一条肽链中的若干肽段平行排列，多肽

链间或肽段间以 NH 与羰基间的氢键维持构象的稳定。此外，每个肽单元以 $C_\alpha$ 为旋转点，依次折叠成锯齿状结构，氨基酸残基侧链交替地位于锯齿状结构的上、下方，以避免邻近侧链 R 基团之间的空间障碍，并能形成更多的氢键。

在 β-折叠片中，相邻两条多肽链既可走向相同（两条链均为 N-端→C-端），称为平行 β-折叠片；也可走向相反（一条是 N-端→C-端；另一条是 C-端→N-端），称为反平行 β-折叠片。反平行的 β-折叠片比平行的更为稳定。绝大多数 β-折叠片中的一些 β-折叠并不是在一个平面中，而是呈扭曲状，也是按右手螺旋的方向扭曲的，通常以平面形式表示只是为了方便，但也有例外，如在谷胱甘肽还原酶中确实能观察到在同一平面中的反平行 β-折叠片。

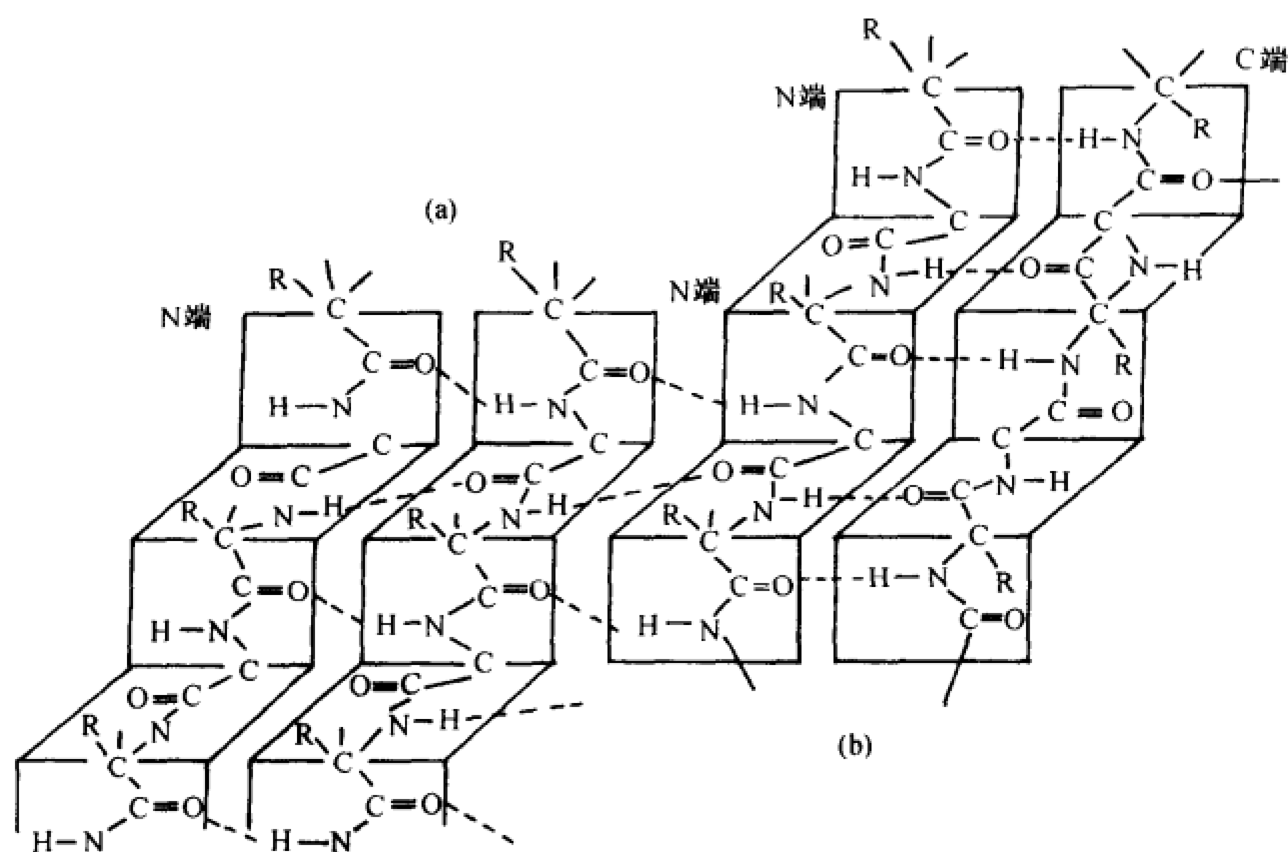



**图 16-4　β-折叠片**

a.顺向平行；b.逆向平行

**2. 部分规则的二级结构**　前面介绍的 α-螺旋和 β-折叠片的结构中，都存在较多的氢键，致使规则的二级结构都有相当的刚性。如果一段肽段中，不存在氢键或其它相互作用，肽段中各个残基间有更大的自由度，即表示出极大的柔性，这类肽段也没有规则性。部分规则的二级结构是介于上述两种情况之间，即“刚柔兼备”。属于此类的二级结构有 β-转角和 Ω 环形。

**（1）β-转角**是转角中的一种，是最常见的。所谓转角，即指由几个氨基酸残基构成的最小的反平行的 β-折叠片层。

β-转角是指多肽链中残基 $i$ 的羰基与残基（$i$+3）的 NH 基形成氢键，构成一种发夹形的转折，如图 16-5 所示。



**图 16-5　β-转角**

带有 $\beta$-转角的肽段，因为残基 $i$ 和 $i+3$ 之间存在一对氢键，因此，它附近的肽段有一定的稳定性，显示一定刚性；同时也因为只有这一对氢键，因此，附近的肽段在外来作用下，可在一定限度内活动，又具有柔性。除了 $\beta$-转角外，还有 $\gamma$-转角和 $\pi$-转角，它们和 $\beta$-转角的不同之处只是在氢键的位置上。$\gamma$-转角的氢键是在残基 $i$ 和 $i+2$ 之间；$\pi$-转角是在 $i$ 和 $i+5$ 之间。

**（2）Ω环形** 是 1995 年提出的一类二级结构，它是由不超过 16 个残基（最常见的是由 6～8 个残基）形成的环状肽段。早年认为蛋白质的某些肽段是以无规则卷曲的构象形式出现的。但进一步的观察研究发现，其中有相当的部分，虽不像 $\alpha$-螺旋和 $\beta$-折叠那样有规则，但仍有一定的规律，因而可以认为是有序或准有序的结构。因这类肽段的外形和希腊字母“Ω”相似，故称为Ω环形。Ω环形肽段之间也只形成一对氢键，可看成是 $\beta$-转角的延伸。

转角和环形结构对蛋白质结构与功能都具有重要意义。目前有一种观点认为，蛋白质中规则的二级结构只是维持蛋白质三级结构轮廓所需的“脚手架”；很多参与和其它分子结合，直接与蛋白质生物活性有关的，有更大活动性的位点，绝大多数是由转角和Ω环形构成的。二级结构中还包括无规卷曲，这是指多肽链中的某些肽段，由于氨基酸残基的相互影响，使肽键平面不规则的排列，并进而形成无一定规律的构象。

**（三）三级结构**

三级结构是蛋白质分子在二级结构基础上进一步盘曲折叠形成的三维结构。

稳定三级结构的因素除了前面提到的氢键之外，还有其它非共价键的影响，二硫键属于共价键，对于蛋白质三级结构的稳定也起重要作用，下面分别讨论之。

**（1）静电作用（盐桥）** 组成蛋白质的碱性和酸性氨基酸残基的侧链基团，在正常的生理条件下，有带正电荷的，也有带负电荷的。这些带电的侧链基团，可相互间产生静电作用，形成离子键，习惯上被称为“盐桥”。这种静电作用严格服从库仑定律，作用强度和电量的乘积成正比；与电荷间距离的平方成反比。侧链基团的解离情况与局部环境的 pH 值和介电性质有关。

**（2）范德华力** 在蛋白质分子表面的极性基团之间、非极性基团之间或极性基团与非极性基团之间都会发生偶极－偶极之间（不论是固有的，还是诱导的）相互作用，它们相互吸引，又保持一定距离（范德华半径）。范德华力的大小与距离的 6 次方成反比。

**（3）疏水作用** 生物体可看成是亲水物质和疏水物质平衡统一的产物。在组成蛋白质的各种氨基酸的侧链中，有的是极性基团，它们易与水作用或成氢键，或融合于水环境中；另一些残基的侧链却是非极性的，这些基团不表现出和水或其它极性基团相互作用的能力和倾向，但与同类的非极性侧链有相互接触的趋向。因此，在水溶液中，它们会趋向蛋白质分子内部而远离分子表面的水环境相互聚集在一起，并将水分子从接触面中排挤出去，此称为疏水作用。在蛋白质形成二级结构时，疏水作用不是至关重要的，但在三级结构的形成和稳定中，疏水作用是位于诸多因素的首位。

**（4）配位键** 在金属蛋白中，除肽链外还含有铁、锌、钙、铜、锰、钼和镁等金属，这些金属可与能参与氢键的很多基团形成配位键。这些金属对稳定蛋白质的结构有一定作用，并与蛋白质的生物功能也有关。

**（5）二硫键** 二硫键是一种共价键。在蛋白质肽链生物合成时，并不存在和二硫键有关的胱氨酸的密码，而是在肽链形成后，由两个半胱氨酸的侧链巯基氧化而成胱氨酸，从而在肽链中出现二硫键。二硫键的形成使

蛋白质的肽链的空间结构更为紧密（起到交联作用），对稳定蛋白质的结构起重要作用。

以下是氢键、盐桥，二硫键、配位键和疏水作用的示意图（图 16-6）。

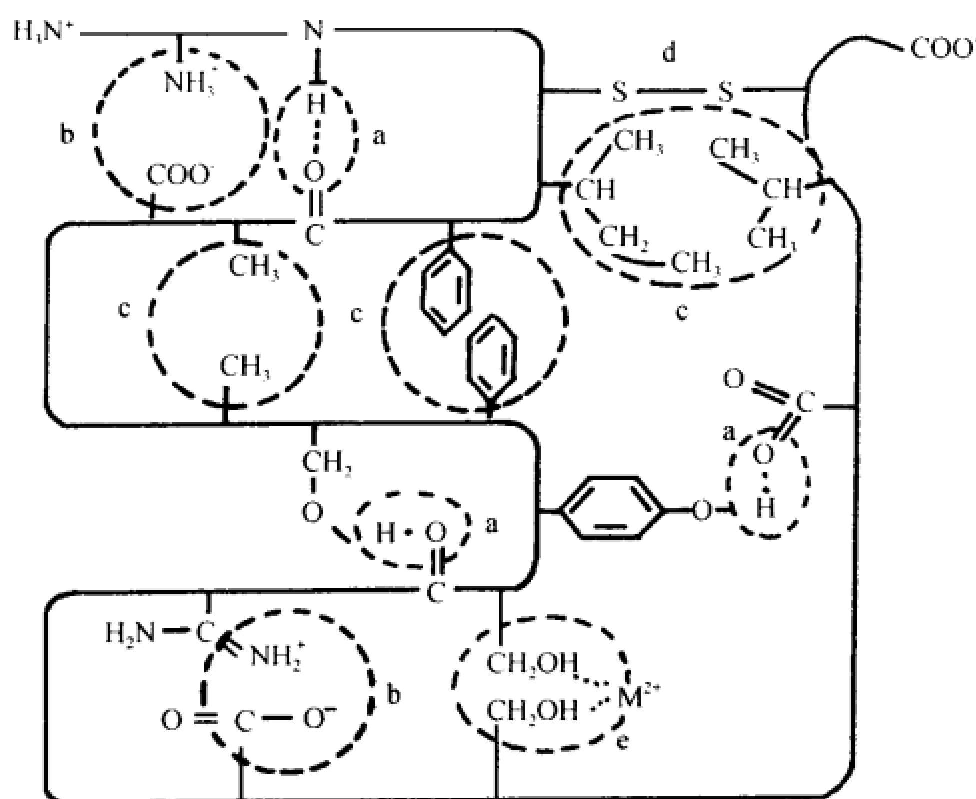



**图 16-6　维持蛋白质分子构象的各种作用力**

a.氢键　b.盐桥　c.疏水作用　d.二硫键　e.配位键

**（四）四级结构**

只有多于一条肽链的蛋白质才具有四级结构。蛋白质的四级结构可定义为一些特定三级结构的肽链，通过非共价键而形成大分子体系时的组合方式。作为蛋白质四级结构组分的肽链称为亚基。单独的亚基不具有生物功能，只有完整的四级结构寡聚体才有生物功能。例如，血红蛋白（见图 16-7）是由 2 个 $\alpha$ 亚基和 2 个 $\beta$ 亚基组成，两个亚基的三级结构很相似，每个亚基都结合一个血红素，4 个亚基通过 8 个离子键相连，形成四聚体，具有运输氧和 $CO_2$ 的功能。

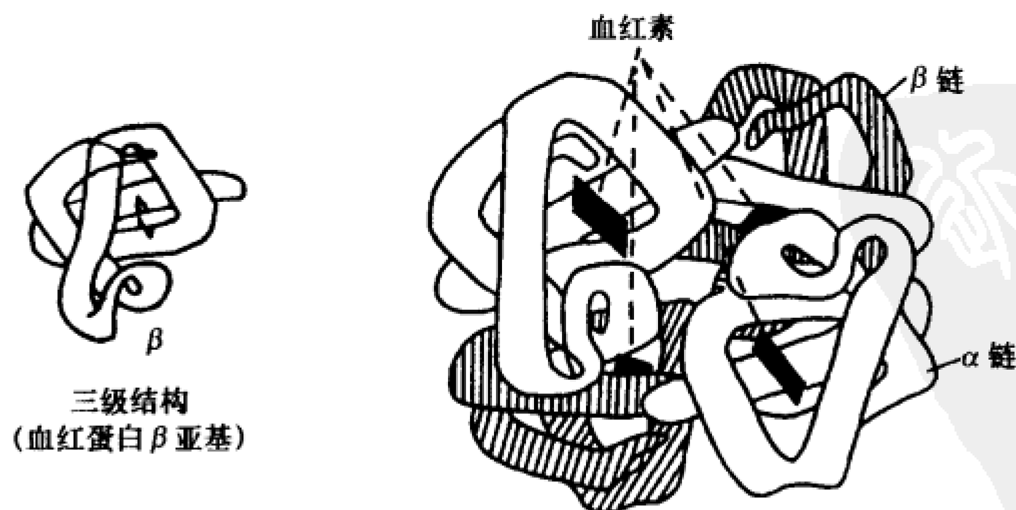



**图 16-7　血红蛋白的四级结构示意图**

目前已有 9000 多种蛋白质（包括酶）三维结构的研究资料，加深了对蛋白质空间结构规律的认识。相信今后随着蛋白质晶体学的发展，将有越来越多的蛋白质的三维结构被阐明，并由此得出更多结构规律，有助于对蛋白质结构和功能之间关系的认识。

# 第三节　酶的化学（简介）

生物体的新陈代谢是生命活动的重要基础，而新陈代谢都是通过一系列生物化学反应来实现的。虽然体内的反应条件极其温和，不像体外反应那样，需加热、加酸碱，甚至加压下才能完成，但体内进行的反应仍是要寻找最容易的途径，并需遵循化学的各种规律和效应。为从分子水平上了解体内新陈代谢的化学本质，尤其是了解有机化学与生命活动的密切关系，也为后面章节中的生物合成内容铺路，本节对生物催化剂之一：酶及辅酶的化学作一简介，另一类生物催化剂是酶性核酸，其化学本质是 RNA，是 20 世纪 80 年代发现的，将在核酸一章中介绍。

酶（enzyme）的化学本质是蛋白质。酶的发现是与发酵联系在一起的。1837 年贝尔席利阿斯（Berzelius）认为发酵是活细胞造成的，他首先想到了生物催化作用。1857 年微生物学家巴斯特（Pasteur）证明了发酵作用由微生物酵母细胞引起。到了 1878 年科恩（Kuhne）首先提出了 Enzyme 这个名词，此词来自希腊文，意思是“在酵母中”。中文先译成酵素，现译为酶。

## 一、酶分子的结构特点

酶的催化作用是与酶的活性部位有关。酶的活性部位是指酶分子中结合底物并催化底物进行反应、转成产物的区域。参与底物结合的氨基酸残基称为结合基团；直接参与催化过程的基团称为催化基团（实际上，这两个部位的几何位置并不截然分开，起结合作用的残基也可能起催化作用，采用这两个名称只是为了便于讨论问题）。这些氨基酸残基在一级结构中可能相距很远，但在空间结构中却相距很近，它们处于酶分子的表面并组成一个疏水的裂隙或口袋。虽然各种酶在结构和专一性等方面差别很大，但作为酶的活性部位有以下共同的特点：

（1）活性部位在整个酶分子中只占很小部分。参与结合和催化的基团只是少数几个氨基酸残基；其它氨基酸残基的主要任务是构成三维的骨架，以增加酶与底物间的结合能；（2）活性部位具有三维结构形态和高度的疏水性。通常，水分子是进不去的，除非水本身是底物分子。在裂隙中也可能含有几个对结合和催化来说必需的极性残基，但并不影响整个裂隙的疏水性；（3）活性部位构象的柔性：1890 年费歇尔（E.Fischer）曾提出酶和底物相互作用的锁-钥匙模型（见图 16-8a）。

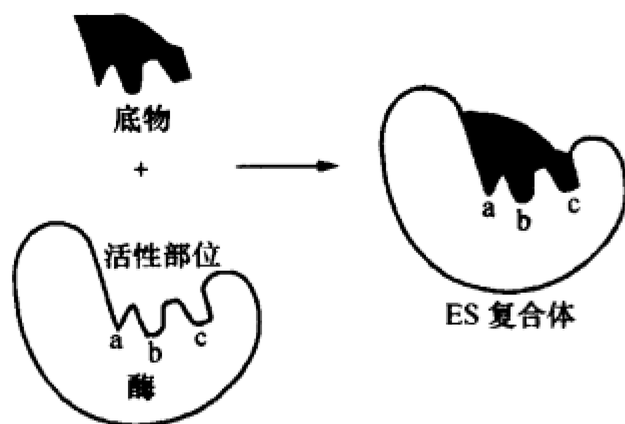



图 16-8a　底物与酶相互作用的锁-钥匙模型

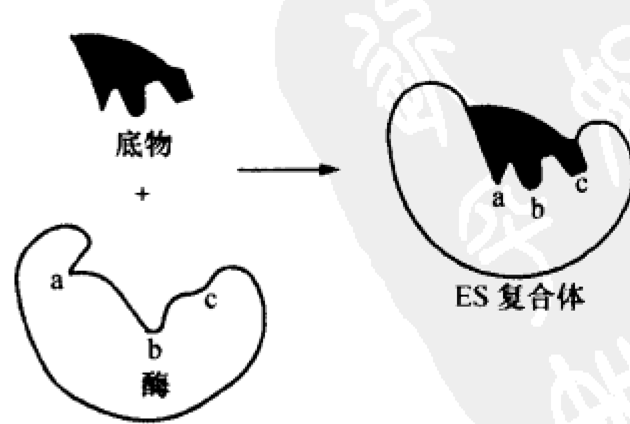



图 16-8b　底物与酶相互作用的诱导契合模型

但后来的研究结果表明，酶的活性部位并不是刚性的。在结合底物时，酶分子的活性部位构象发生了改变，结合的过程是个动态的过程，此称为诱导契合（见图 16-8b）。酶活性部位的这种柔性是酶催化作用所必需的；（4）酶与底物结合先生成米氏复合物，然后再进行反应，生成产物并再生酶。

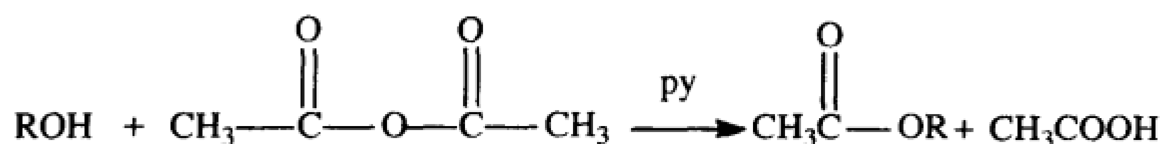



酶与底物的结合力是很弱的，米氏复合物 ES 的平衡常数在 $10^{-2}$~$10^{-8}mol \cdot L^{-1}$ 的范围。

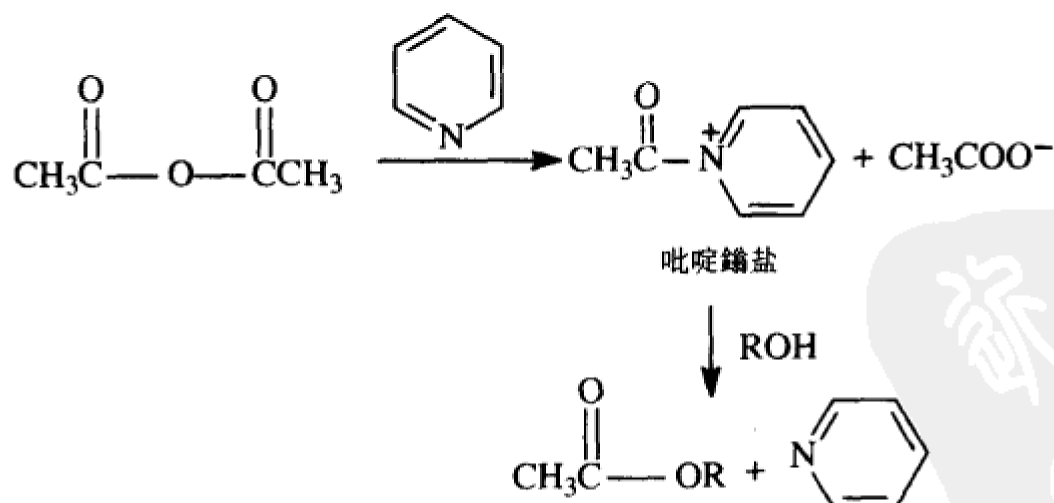
## 二、酶催化作用特点

按照过渡态理论，催化剂的作用是通过新的反应途径降低过渡态的能量，从而降低 $\Delta G^{\neq}$值而加速反应。这个对体外催化剂应用的原理对体内酶的催化反应同样适用。从催化类型看，酶也具备了体外催化的众多类型。在体外，催化剂可分为均相和非均相两类。在均相催化中，催化的类型又可分为狭义（特殊）酸碱（specific acid, specific base）、广义酸碱（general acid, general base）、亲核和亲电四大类型。狭义酸碱特指无机酸碱的质子和氢氧根离子；广义酸碱则是其它质子供体和质子受体。以上催化的例子在以前各章中均已了解，这里着重介绍亲核和亲电催化。

亲核催化可认为是通过一个亲核取代反应进行的催化，催化剂与反应物之间先生成共价中间体是此类反应的又一特点。在此类催化反应中，原反应物进行的亲核反应往往速度很慢，亲核催化剂是先进攻反应物，得到一个比原反应物容易发生亲核反应的中间体从而加速反应。例如，醇与乙酸酐在吡啶溶液中的乙酰化反应。

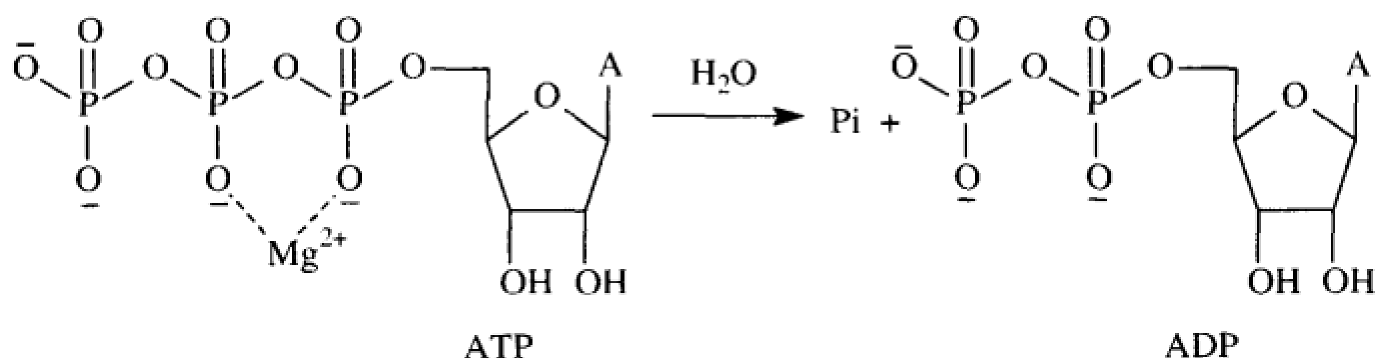



初看起来，吡啶好像只是起到中和酸（乙酸）的作用，实际并非如此。吡啶可先与乙酸酐发生亲核加成-消除反应，生成具有吡啶鎓盐结构的共价中间体，由于鎓盐中吡啶氮原子上的正电荷，增加了羰基碳原子的正性，即增加了羰基发生亲核加成的活性，从而加速了反应。这里的吡啶就是亲核性催化剂。




亲电催化是催化剂从底物中获得电子（或电子密度）的反应。金属离子是最好的亲电催化剂。这种催化比酸性催化有利，因为它可以在生理条件下进行催化，而酸性催化要求较酸的环境条件。典型的例子是三磷酸腺苷（ATP）的水解或其它亲核取代反应，反应时往往有两价金属离子 $Mg^{2+}$（体外还可用其它金属离子）催化。这是由于金属离子与磷酸根的氧原子形成金属螯合物，降低了磷氧双键中磷的电子密度，即增加了电正性，从

而有利于水或其它亲核试剂的亲核进攻。

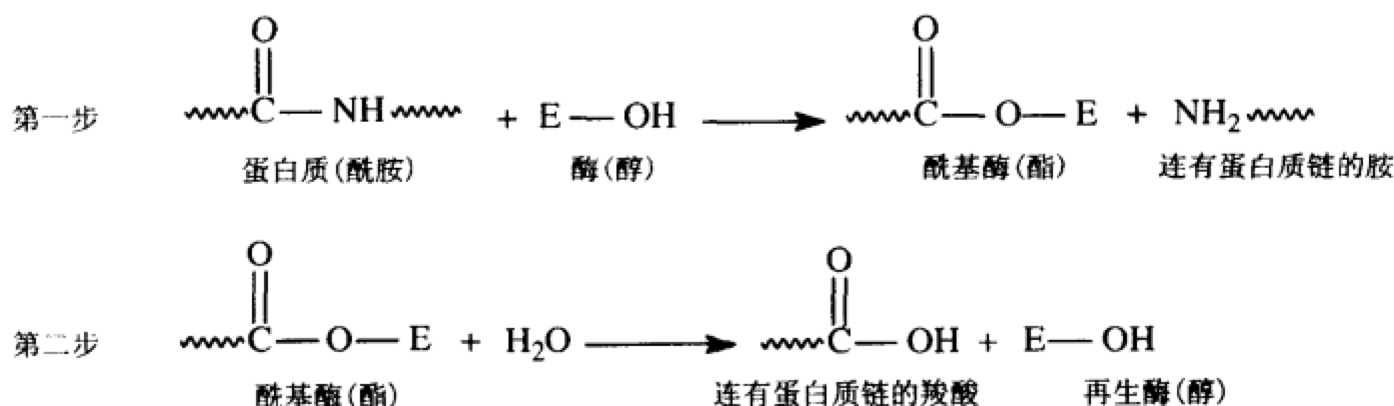



A=腺嘌呤，Pi=磷酸根

酶催化还具有非均相催化的特点，因为酶与底物往往不是处于同一相中。同时，作用的方式也很类似。

在酶的催化部位中，参与催化的基团是肽链残基中侧链的羧基、羧酸根、咪唑环、羟基、酚羟基、巯基、氨基和 $NH_3^+$等，下面介绍 α-糜蛋白酶（又称 α-胰乳蛋白酶）对蛋白质的水解情况，以获得一些关于酶是怎样起作用的概念。其它酶的作用情况将在以后有关章节中介绍。

α-糜蛋白酶（α-chymotrypsin）是一种消化酶，可促使蛋白质中某些肽键的水解，也能催化一般酰胺和酯的水解。α-糜蛋白酶对蛋白质的水解催化作用分两步进行，第一步中，相当于酰胺的醇解，醇来自酶，结果生成酰基酶（酯），并离去带蛋白质链的氨基；第二步是酰基酶即酯的水解，生成连有蛋白质链的羧酸并再生酶。




来自酶的醇究竟是哪个氨基酸残基的侧链羟基？经用乙酸对硝基苯酯作为底物进行酶水解实验，并分离和序列分析中间产生的乙酰基酶的结构得知：底物中的乙酰基是连在丝氨酸-195 的羟基上，即丝氨酸-195 是与酶活性有关的氨基酸残基。经 x-射线晶体分析等多种实验表明，酶的活性还与组氨酸-57、天冬氨酸-102 有关。这两个残基在三维结构中，与丝氨酸-195 靠近，它们以酸、碱催化的方式，活化丝氨酸-195 的羟基，如图 16-9 所示：

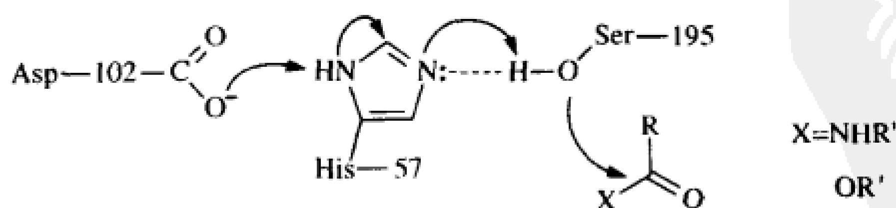



**图 16-9 α-糜蛋白酶中的催化基团**

Asp-102 的羧酸根夺取 His-57 咪唑环氮原子上的氢，前者是碱，后者是酸。失去质子后的咪唑环，增强了氮原子上的电子密度，于是作为碱又去夺去 Ser-195 侧链羟基上的氢，使 Ser-195 的羟基以烷氧基的形式进攻底物的羰基，发生亲核加成-消除反应，生成酰基酶，离去连有部分蛋白质的胺。这里的丝氨酸-195 是亲核催化剂。

在第二步(图 16-10)酰基酶进一步与水反应时，又是经过 Asp-102 和 His-57 的催化作用，以类似催化 Ser-195 的方式，使水活化成 $OH^-$,增加亲核活性。




**图 16-10 酰基 α-糜蛋白酶的水解**

通过酶活性与 pH 的相依性实验以及酶原（无活性）活化成酶的过程表明，异亮氨酸-16 也与酶的活性有关（略）。

## 三、与酶的高效性有关的因素

酶是天然的最有效的催化剂。一般，酶催化的速率比与其相应的非酶催化反应的速率可增加 $10^{10}$~$10^{14}$ 倍。目前没有任何人工催化剂能像酶那样，在温和的生理条件下还能具有那么强的催化效能。

使酶具有高度催化活性的因素有以下几方面：

**（一）定向诱导契合**

前面已经提到，酶与底物结合时，并不是锁-钥匙之间的刚性匹配关系，而是存在酶的构象改变，使与底物匹配，并称此为诱导契合。实际上，在诱导契合过程中，也会引起底物共价键中电子重新分布，带来机械应力，从而产生与酶的适应。在此过程中，底物的键会变形或极化，从而升高了基态能量，使其更具反应性。

**（二）有利定向和接近效应**

酶与底物形成复合物时，酶的结合部位可通过各种非共价键的力固定底物，使底物与催化部位参与反应的氨基酸侧链接近。这样，底物处于一种有利反应的位置，并且使复合物此后进行的反应成为分子内反应，此称为接近效应（proximity effect）。

分子内反应的优点在于可避免分子间反应时的无效碰撞。同时，由于底物已与催化基团之间处于有利于反应的定向，因而也提高了底物的有效浓度，这些均有利于反应进行。

**（三）多功能基的协同作用**

由 α-糜蛋白酶的催化过程已能看到，酶的催化过程往往由几个氨基酸残基侧链的功能基协同作用，其催化效率比单独一种更强。此外，如果在体外，作为催化剂的酸和碱是不可能处于同一体系的；但在酶催化中，它们可以并存，因而增强了催化效能。

**（四）活性部位的疏水环境：**

酶的活性部位具有高度的疏水性，含水量较少，再加上催化基团与底物的接近，两者之间的水量更小。因此，催化基团被水溶剂化的程度很低，具有较高的反应活性。同时也可减少消除溶剂化所需的能量。

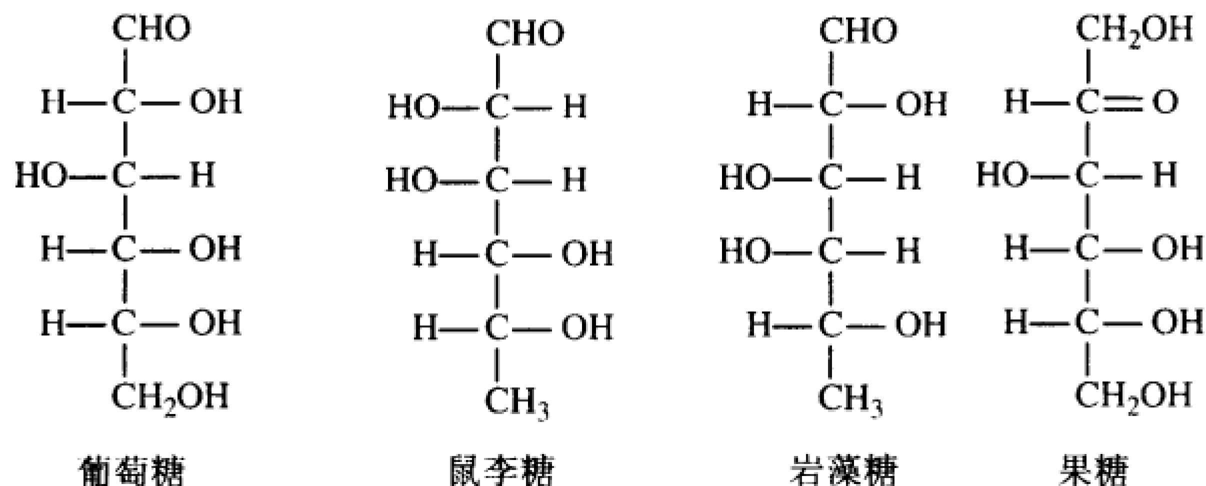
有关酶的立体专一性的问题将在第十八章辅酶一节中一并讨论。

（张佩瑛）

# 第十七章 17 糖类

糖类（saccharide）是自然界广泛存在的一类有机化合物。由于早年发现的一些糖具有 $C_n(H_2O)_m$ 的结构通式（n 与 m 可相等，也可不等），其中氢和氧的比例与水相同，因此被称为碳水化合物（carbohydrate）。但后来的结构研究揭示，有些糖的分子中氢与氧的比例并不等于 2∶1（如下列所示的鼠李糖、岩藻糖）；而另一些分子式符合上述通式的物质（如甲醛、乙酸），并不具备糖的性质。因此，碳水化合物的名称是不够确切的。

糖类是一类多羟基醛（或酮），或通过水解能产生这些醛酮的物质。例如，葡萄糖、鼠李糖、岩藻糖是多羟基醛；果糖是多羟基酮，淀粉和纤维素可经水解产生葡萄糖，它们都属于糖类。



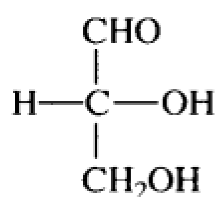

葡萄糖　　鼠李糖　　岩藻糖　　果糖

根据糖类水解的情况，可将糖分为三类，即单糖、寡糖和多糖。单糖（monosaccharide）是最简单的糖，它不能再被水解成更小的糖分子，如葡萄糖、果糖等；寡糖（oligosaccharide）又称低聚糖，是由 2~9 个单糖分子脱水缩聚而成。多糖（polysaccharide）是由多于 9 个单糖分子脱水而成的，如淀粉、纤维素等。

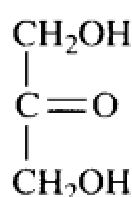
## 第一节 单糖

从结构上，单糖可分为醛糖（aldoses）和酮糖（ketose）；根据分子中所含碳原子的数目，又可分为三碳（丙）糖、四碳（丁）糖、五碳（戊）糖和六碳（己）糖等。自然界最简单的醛糖是甘油醛，它是丙醛糖；最简单的酮糖是 1，3-二羟基丙酮，是丙酮糖；自然界最广泛的葡

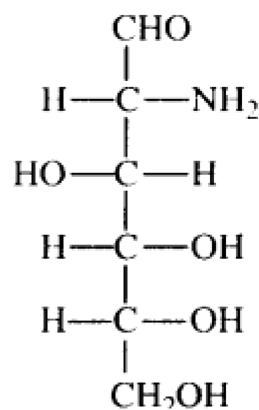
萄糖是己醛糖；在蜂蜜中富含的果糖是己酮糖。自然界存在的碳数最多的单糖为9个碳的壬酮糖。在体内以戊糖和己糖最常见。有些糖的羟基可被氨基或氢原子取代，它们分别称为氨基糖和去氧糖，它们也是生物体内重要的糖类，如2-氨基葡萄糖、2-脱氧核糖。



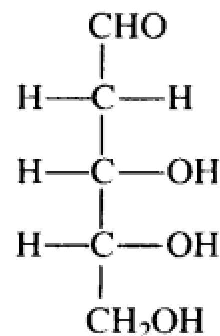
甘油醛



1,3-二羟基丙酮



2-氨基葡萄糖



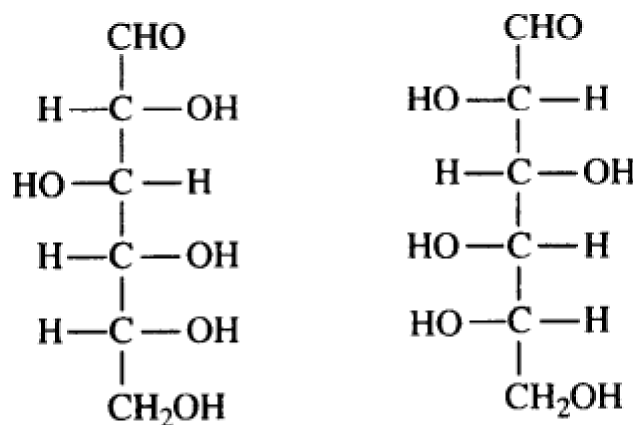
2-去氧核糖

单糖是具有甜味的结晶形物质，可溶于水而难溶于有机溶剂中，水-醇混合液常用于糖的重结晶；在不纯的状态下糖很难结晶，目前常用层析技术进行分离纯制。

## 一、开链结构及构型

一般的单糖碳链无分支并都含有多个手性碳。因具有 n（n=1、2、3….）个手性碳的化合物应具有 $2^n$ 个立体异构体（分子内无对称因素时），因此，在醛糖中应有一对对映的丙糖、两对对映的丁糖、四对对映的戊糖和八对对映的己糖。酮糖中，由于比相应的醛糖少一个手性碳，因此异构体要少些，如酮己糖只有四对对映体。

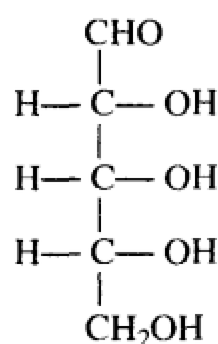
单糖命名时常用俗名（多数根据来源）。一对对映体有同一名称；非对映体有不同名称。例如，己醛糖中的葡萄糖是指在费歇尔投影式中（按规定，羰基在投影式的上端，碳原子的编号从靠近羰基一端开始），$C_2$、$C_4$、$C_5$位的羟基在同侧，而$C_3$位羟基在异侧的糖，其有两个互成对映关系的异构体：



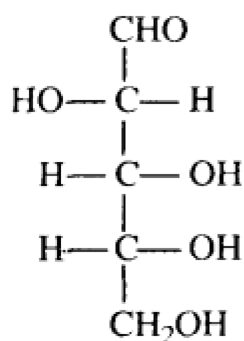
葡萄糖

当葡萄糖$C_2$位羟基的取向相反时，则称为甘露糖，它们是非对映异构体的关系，它们之间的差别仅在$C_2$位的构型不同。像这种有多个手性碳的非对映异构体，彼此间仅有一个手性碳原子的构型不同，而其余的都相同者，又可称为差向异构体（epimer）。葡萄糖的$C_4$位差向异构体是半乳糖；$C_3$-位差向异构体是阿洛糖（见图17-1）。

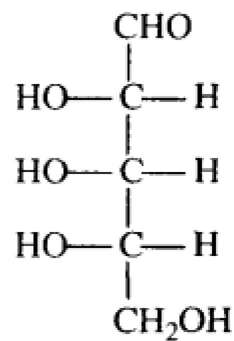
练习题 17.1 下列四个戊醛糖中，哪些互为对映体？哪些互为差向异构体？



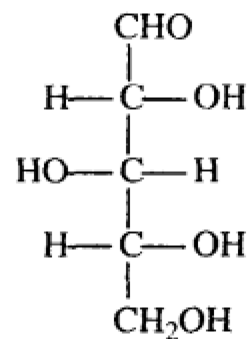
(1)



(2)



(3)



(4)

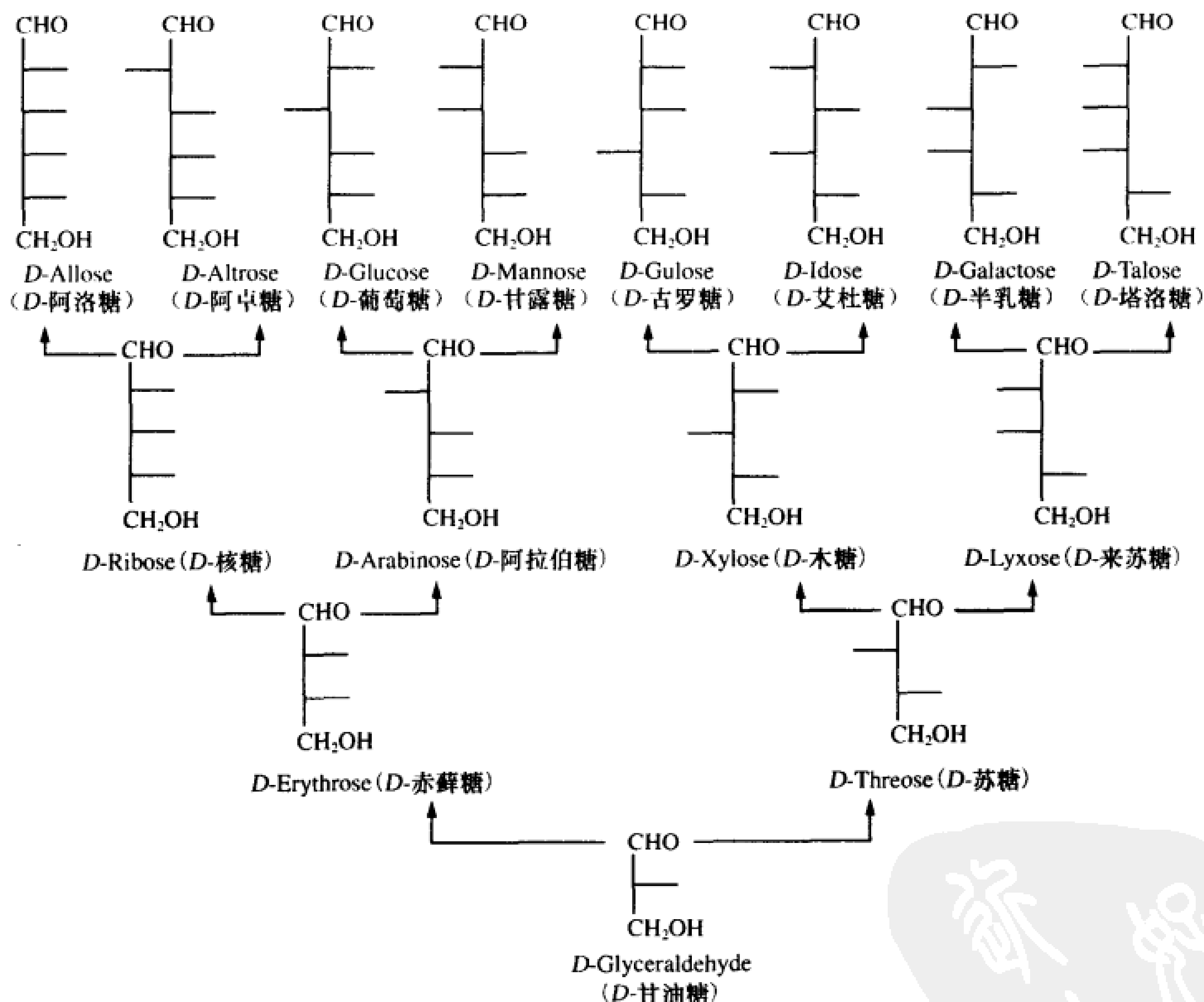
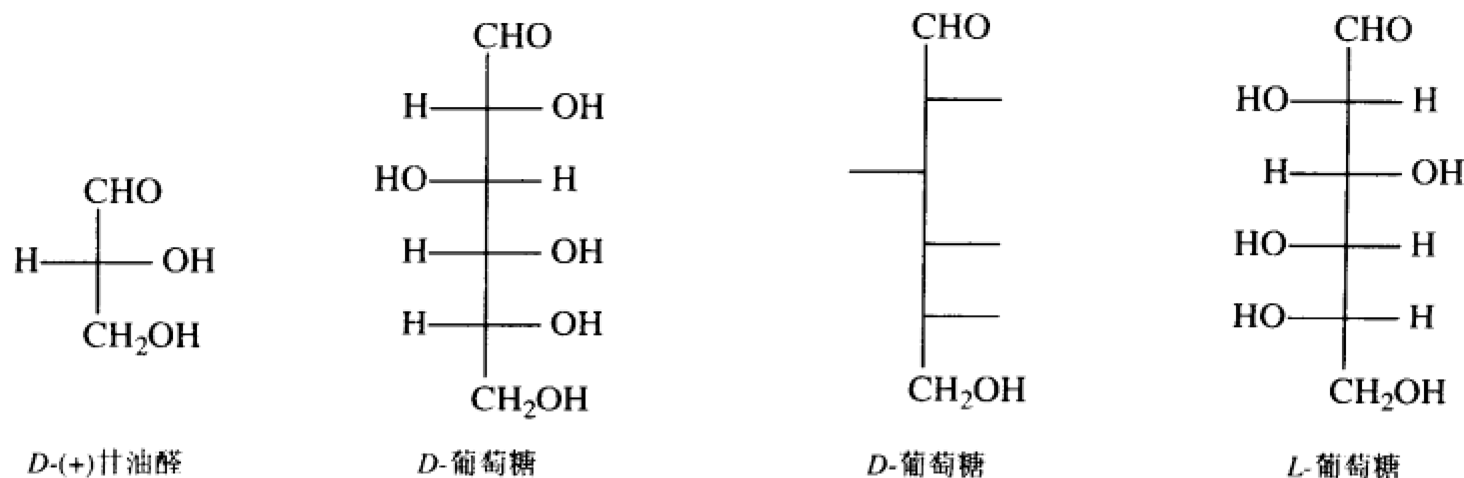



图 17-1 *D*-醛糖系列（$C_3$~$C_6$）

怎样区分具有相同名称的一对对映异构的糖呢？若用 *R/S* 标记法标出分子中每个手性碳的构型，对于含多个手性碳的分子来说太麻烦。目前习惯用 *D/L* 标记法，即以甘油醛作为标准，对一对对映的糖进行区分，具体步骤如下：

1．按费歇尔投影式表示糖的结构，竖线表示碳链，使羰基具有最小编号；

2. 将编号最大的手性碳（即离羰基最远端的手性碳，如己醛糖的 $C_5$）的构型与 D-（+）-甘油醛的 $C_2$ 构型进行比较，构型相同的糖属于 D-构型；反之，属于 L-构型。因此，在己醛糖的 16 个异构体中，一半是 D-构型；一半是 L-构型（简称 D-系和 L-系）。为书写方便，用费歇尔投影式表示结构时，可用横线表示羟基，氢可省略。

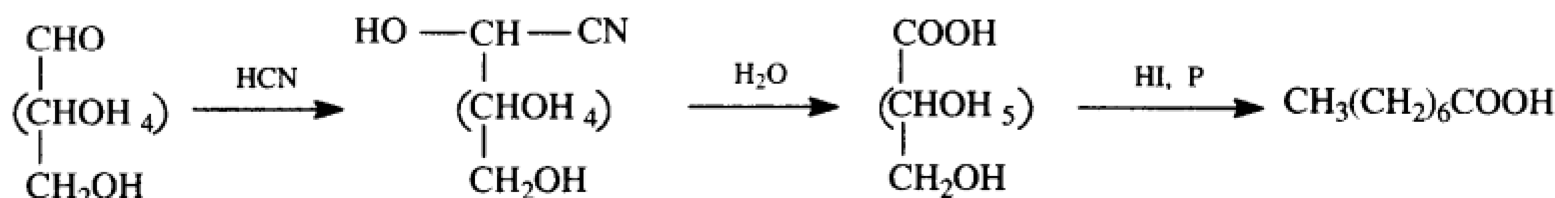



D-(+)甘油醛　　D-葡萄糖　　D-葡萄糖　　L-葡萄糖

含 $C_3$~$C_6$ 的各种 D-醛糖列于图 17-1 中，它们不少需人工合成。

## 二、环状结构及构象

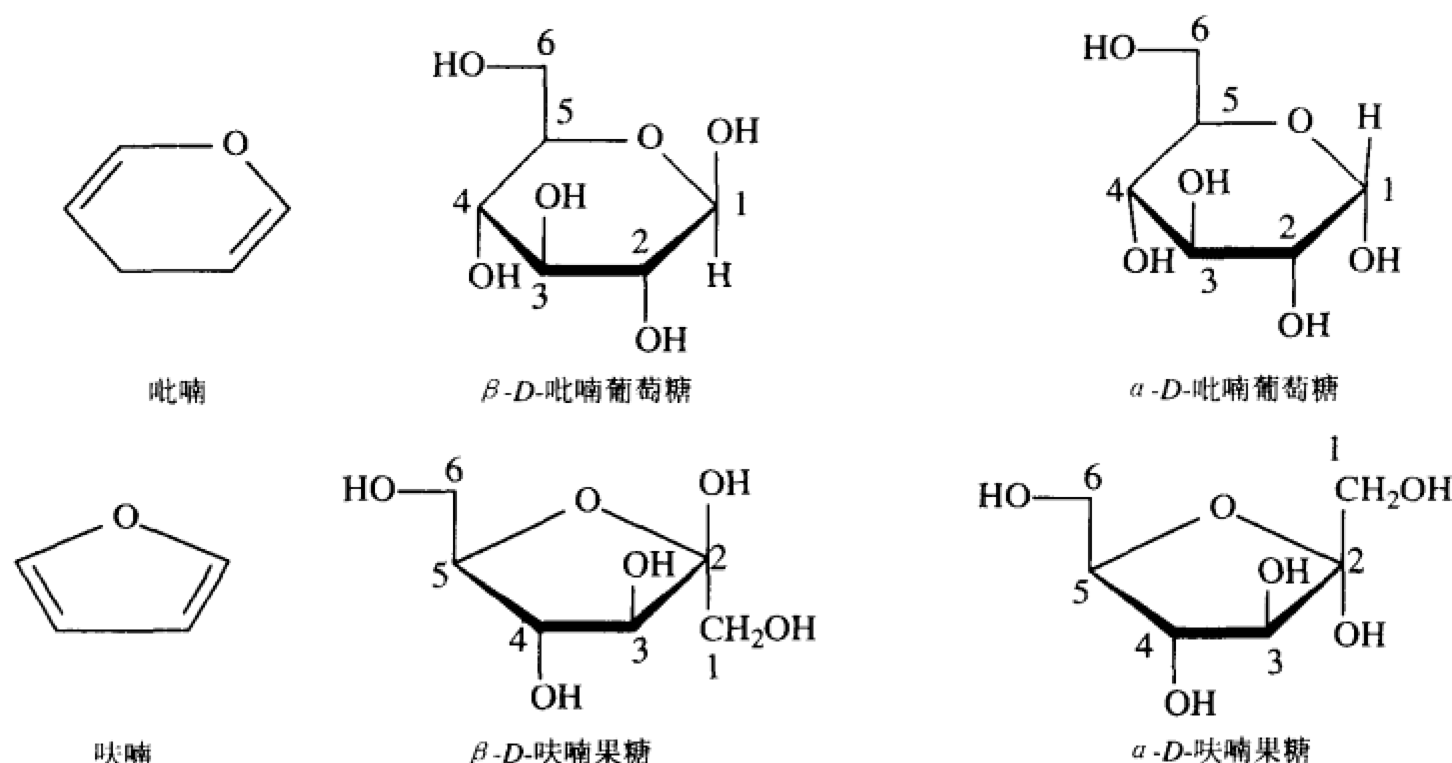
糖的开链结构是从分子中羰基和羟基的一系列化学反应中推导而知的。以葡萄糖为例，其醛基能被氧化和还原；与醋酸酐反应可生成结晶的五醋酸酯；与氰氢酸反应，然后水解得到的酸，经碘氢酸和磷还原可得正庚酸。




但是实验表明，有些性质不能用开链结构说明。例如① 葡萄糖的醛基虽能与甲醇在无水的酸性条件下反应，但不是产生与两分子甲醇缩合的缩醛；而是生成与一分子甲醇结合的稳定化合物，相当于生成半缩醛；此外，与某些羰基加成试剂（如 $NaHSO_3$ 等）不发生反应；② D-葡萄糖在不同条件下结晶，可得到两种 D-葡萄糖：从冷乙醇中可得熔点为 146℃、比旋光度为 +112°的晶体；从热的吡啶中，可得到熔点为 150℃、比旋光度为+18.7°的晶体；③ 上述两种晶体的水溶液,随着放置时间的延长，比旋光度都会发生变化，并都在达到+52.7°后稳定不变。这个现象并不是由于葡萄糖在水里分解引起的，因为把溶液蒸干后，分别用上述两种方法结晶，仍可分别得到原来比旋光度的晶体。上述糖在水溶液中放置后，自行改变比旋光度的现象称为变旋现象（mutarotation）；④ 固体 D-葡萄糖在红外光谱中不出现羰基的伸缩振动峰；在核磁共振谱中也不显示与醛基相连的氢原子（H— CO —）的特征峰。

为了解释葡萄糖上述“异常现象”，人们从醛与醇能相互作用生成半缩醛的反应中得到启示：葡萄糖分子内同时存在醛基和羟基，它们有可能发生分子内反应，生成环状的半缩醛结构。X-射线衍射的结果也证实了晶体单糖是环状化合物。在醛酮一章已知，半缩醛（或酮）是不稳定的，但糖的环状半缩醛（或酮）结构较稳定。戊糖和己糖通常以六元环或五元环的形式存在。当其以

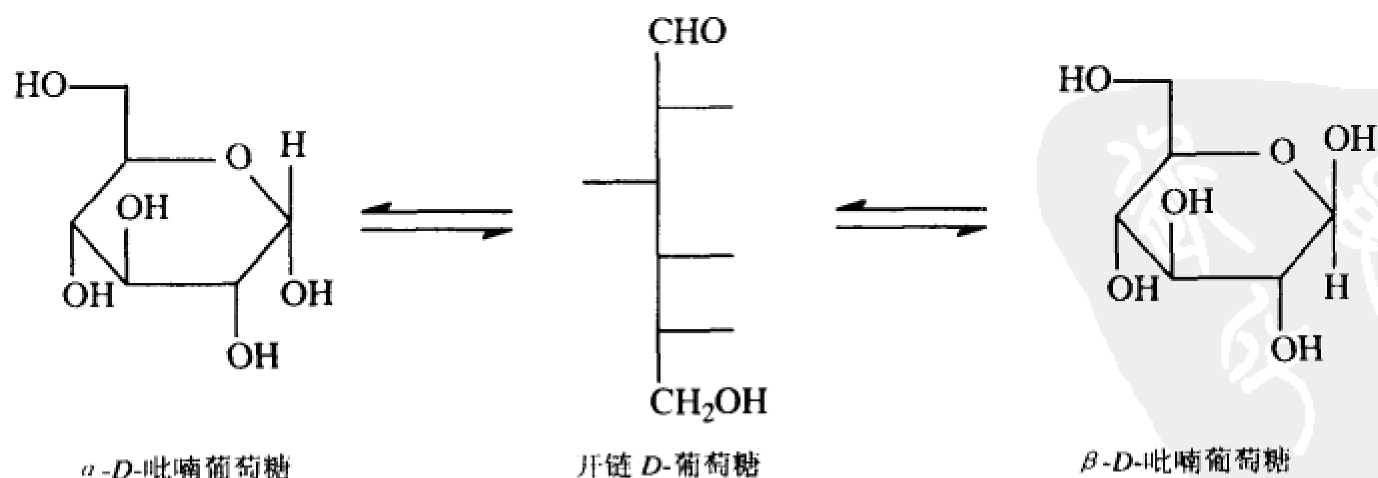
六元环存在时，与含氧的六元杂环吡喃相似，故称为吡喃糖（glycopyranose）；若以五元环存在时，与含氧的五元杂环呋喃相似，故称为呋喃糖（glycofuranose）。每种糖，无论是吡喃型还是呋喃型，都有两种异构体。这是由于羰基是平面的，$C_5$（或 $C_4$）位羟基可以从平面两侧向 $C_1$ 羰基进攻，使 $C_1$ 成为新的手性中心，结果生成两个不同的环状半缩醛，如下面 *D*-葡萄糖和 *D*-果糖的情况：




吡喃　　*β*-*D*-吡喃葡萄糖　　*α*-*D*-吡喃葡萄糖

呋喃　　*β*-*D*-呋喃果糖　　*α*-*D*-呋喃果糖

上述环状结构式称为哈沃斯（Haworth）透视式，环平面垂直于纸平面。在六元环中，习惯上将环中氧原子处于纸平面的后右上方，$C_2$、$C_3$ 处于纸平面的前方，面对观察者（用粗线表示），此时环上碳原子是按顺时针方向编号。环上氢原子可省略，也可写出。五元环的情况类似（见例中所示）。碳环也可简化为均一单线条的六元或五元环。习惯上，将环状己醛糖中 $C_1$ 位羟基（或环状 2-酮糖中 $C_2$ 位羟基）与 $C_5$ 羟甲基处环平面同侧的称为 *β*-体；异侧的称为 *α*-体。它们是非对映体，也是差向异构体，但由于它们的差别是在 $C_1$ 位上，因此又被称为异头物或端基异构体（anomer）。*D*-葡萄糖发生变旋现象的内在原因就是这两种异头物与开链结构间可处于动态平衡中。同时由于开链结构含量极低，因此羰基加成的某些反应不易发生，并在红外和氢核磁光谱中表现出异常现象。

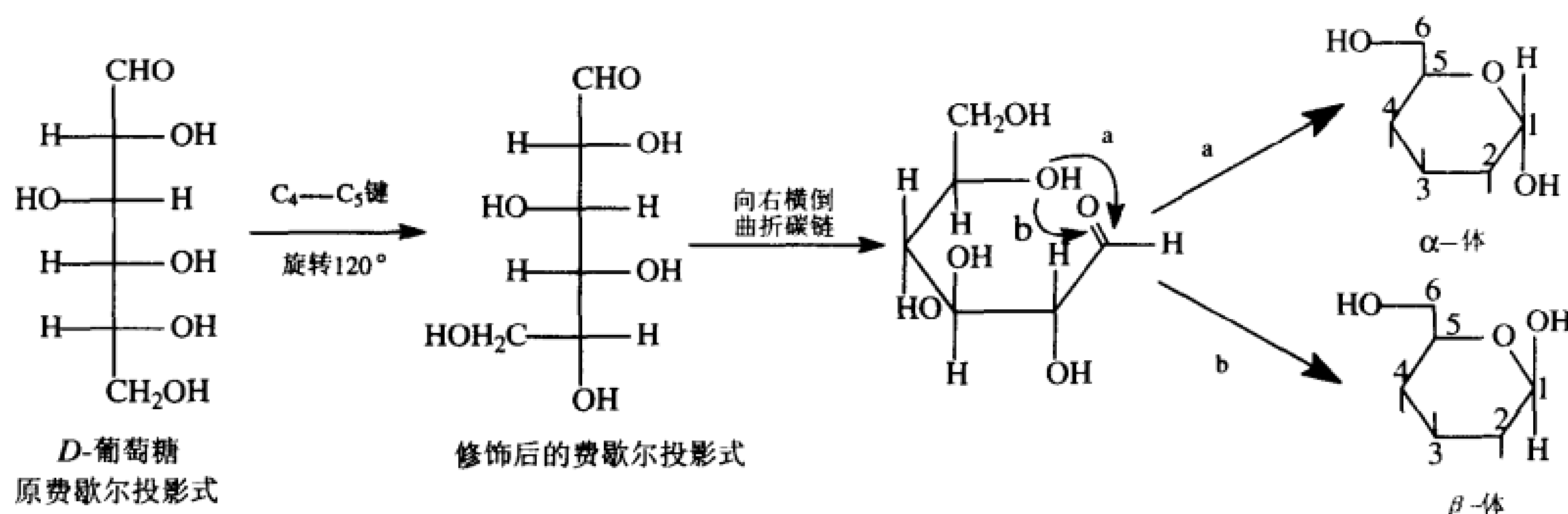



*α*-*D*-吡喃葡萄糖　　开链 *D*-葡萄糖　　*β*-*D*-吡喃葡萄糖

**哈沃斯（Sir Walter Haworth）**1883 年出生，英国人，曾求学于曼彻斯特大学和哥丁根（gottingen）大学。博士毕业后，在安得.路斯（St.Andrews）大学工作。在该校的英国糖化学家

玻地（T.Purdie）和意尔文（S. J. Irvin）的影响下，进行糖的研究，建立了单糖的环状结构，提出了糖结构的哈沃斯投影式。1920 年任杜哈（Durham）大学教授，1925 年转任伯明翰（Birmingham）大学教授，并一直在那里工作。哈沃斯对糖的有机化学的贡献还包括第一个从葡萄糖合成了维生素 C，并因此于 1937 年与瑞士化学家卡雷（P. Karrer）分享了诺贝尔化学奖。1947 年又被授予爵士位，以嘉奖他对化学的贡献。享年 67 岁。

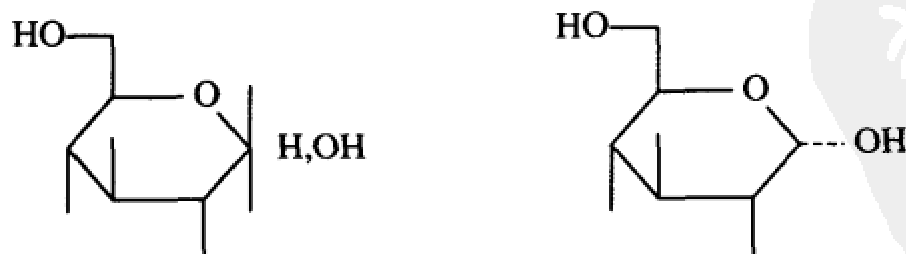
如何从己醛糖直链的费歇尔投影式改变成哈沃斯式呢？以 *D*-葡萄糖为例，它的费歇尔投影式代表 $C_1$ 羰基朝后，$C_5$ 羟基朝前，这种排布方式不利于它们相互接触成环。为了使 $C_5$ 羟基靠近醛基，可使 $C_4$-$C_5$ 间的单键旋转 120°，致使 $C_5$ 羟基由朝前转成朝后，使原朝后的 $C_5$ 羟甲基朝向左前方，此时的费歇尔投影式可改变为如下所示的修饰后的费歇尔投影式。此过程并没有断裂任何键，因此 $C_5$ 的构型并没有改变，但发生了有利于成环方向的取向。修饰后的费歇尔投影式可发生碳链的弯曲，使 $C_5$ 羟基有利于向 $C_1$ 羰基（两面）的进攻，最后得到两个端基异构体，具体过程表示如下：




从上述转换过程可知：凡在费歇尔投影式中处左侧的基团，将处在哈沃斯式中的环上；处右侧的基团将处环下。

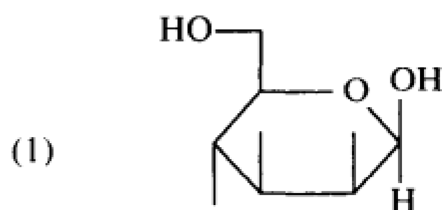
练习题 17.2　试写出由 L-葡萄糖的费歇尔投影式转换成哈沃斯式的过程。

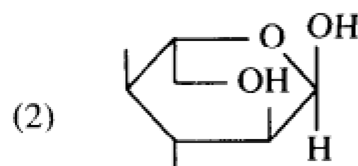
环上的羟基常可用短直线表示，氢原子可省略。当不需要强调 $C_1$ 位构型，或表示两种端基异构体的混合物时，可将 $C_1$ 上的氢原子和羟基并列写出或用虚线将 $C_1$ 与羟基相连（如 *D*-葡萄糖）：




如何从哈沃斯式判断糖的构型？与原直链结构时的标准有何关系？以己醛糖为例，由于在直链中判断构型的标准（$C_5$-OH）已参与成环，故无法直接以其为标准，但不同构型的吡喃型己醛糖的 $C_5$-羟甲基的位置在上述的哈沃斯式中是不同的：*D*-系的 $C_5$-羟甲基处环上；*L*-系的 $C_5$-羟甲基处下，故可由此差别判断糖的构型。

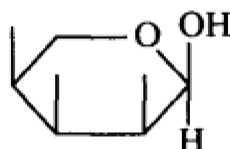
练习题 17.3 试命名下列结构的单糖：

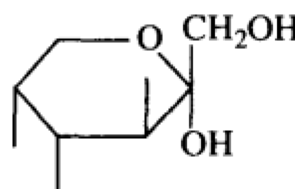
(1) 


(2) 

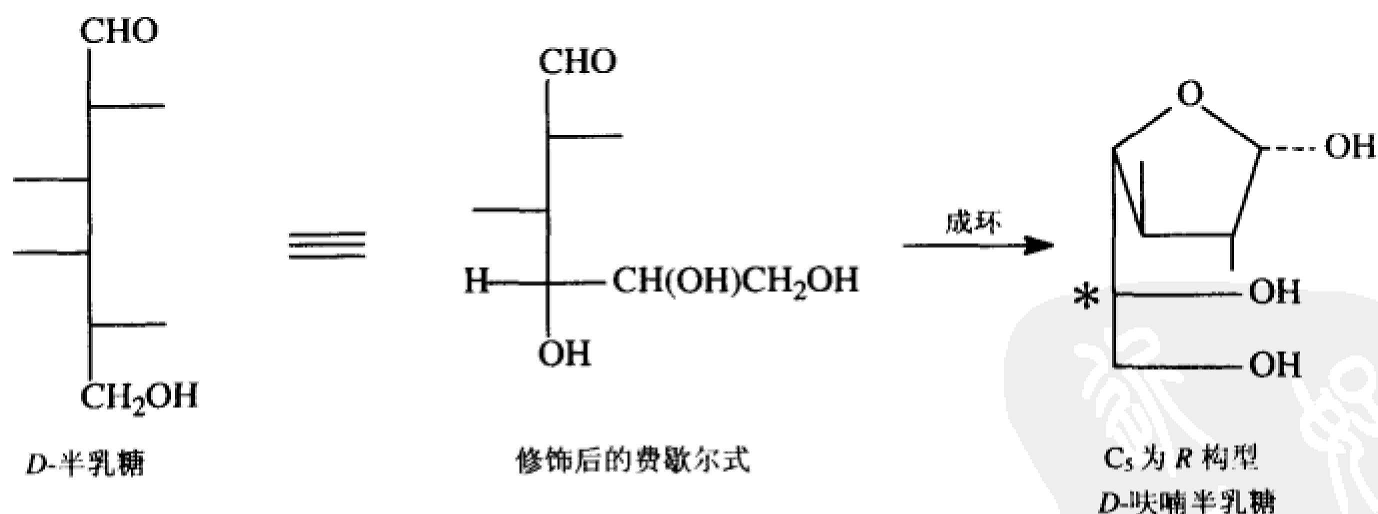

对于戊醛糖和己酮糖的吡喃型哈沃斯式，由于原构型标准（$C_4$-羟基和 $C_5$-羟基）不参与成环，故可直接根据它们在哈沃斯式中的位置判断构型，即戊醛糖的 $C_4$ 或己酮糖的 $C_5$ 羟基处环上者为 *L* 构型；环下者为 *D* 构型。此时，习惯上将 *D*-系糖中 $C_1$ 羟基处环上者为 $\beta$-体，处环下者为 $\alpha$-体。在 *L*-系糖中，情况相反。

练习题 17.4 试命名下列结构的单糖：




由费歇尔投影式转成呋喃型的哈沃斯式的过程及判断构型的方法同吡喃糖。但对己醛糖来说，由于 $C_5$-$C_6$ 部分成为环外侧链，而 $C_5$ 又为手性碳，故又需根据 *R*，*S* 标定法标出 $C_5$ 构型。判断糖的构型时，仍以 $C_5$ 为标准，$C_5$-*R* 者为 *D* 系糖；$C_5$-*S* 者为 *L* 系糖，如 *D*-呋喃半乳糖：

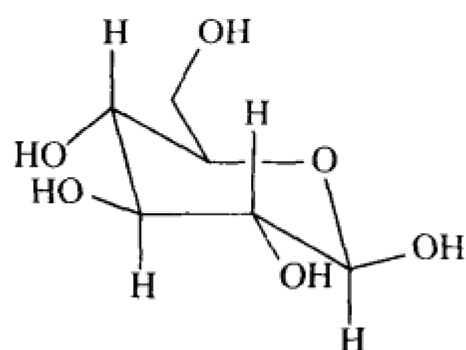



*D*-半乳糖　　修饰后的费歇尔式　　$C_5$ 为 *R* 构型 *D*-呋喃半乳糖

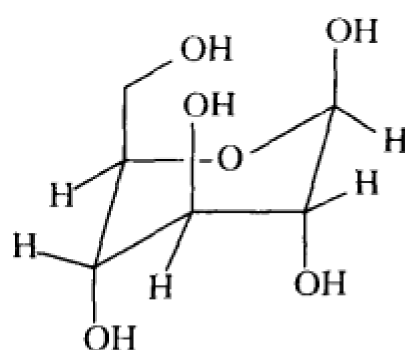
$\alpha$ 和 $\beta$-体的确定原则是：*D*-系糖中，$C_1$ 羟基在环上者为 $\beta$-体，处环下者为 $\alpha$-体；在 *L*-系糖中情况相反。

练习题 17.5 试写出 β-D-呋喃核糖和 β-D-呋喃葡萄糖的结构式。

在 *D*-葡萄糖的水溶液中，*β*-*D*-吡喃葡萄糖的含量比 *α*-异构体的多（约 64:36，开链的和呋喃糖含量均极微），这与前者的构象比后者稳定有关。吡喃糖的构象与环己烷类似，以椅式构象存在，并有两种形式，如下列 *β*-*D*-吡喃葡萄糖的构象：

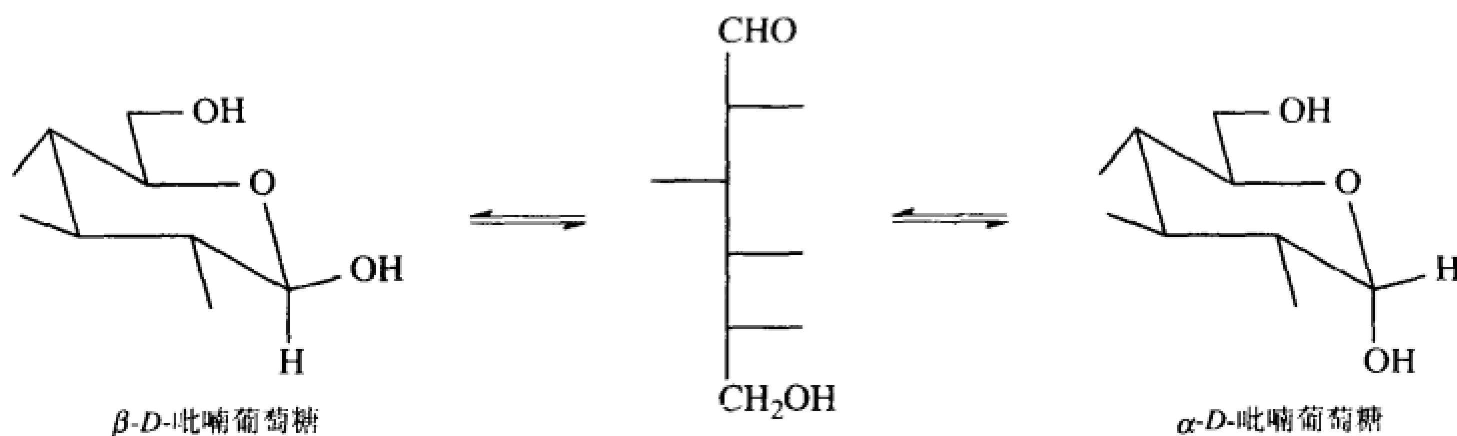



I式（$^4C_1$式）




II式（$^1C_4$式）

I 式又称为 $^4C_1$ 式，指 $C_4$ 在环平面上方，$C_1$ 在环平面下方。同理，II 式也可称为 $^1C_4$ 式，指 $C_1$ 在环平面上方，$C_4$ 在环平面下方。一个单糖究竟以哪种椅式构象存在，与各碳原子上所连的取代基的构象有关。如 *β*-*D*-吡喃葡萄糖若以 I 式构象存在，各取代基均处 e 键；若以 II 式构象存在，则均处 a 键，因此 I 式是其优势构象。对于 *α*-异头物来说，处于 I 式情况时，除 $C_1$ 羟基为 a 键外，其它取代基均处 e 键；而在 II 式情况下，除 $C_1$ 羟基为 e 键外，其它取代基均处 a 键，因此 I 式亦为 *α*-异头物的优势构象。但与 *β*-异头物相比，其 I 式构象的能量又要高于后者，因此在水溶液的动态平衡中，*β*-异头物的含量较高。



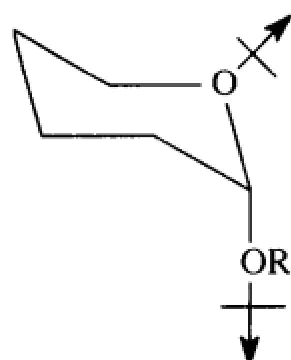

*β*-*D*-吡喃葡萄糖　　　　*α*-*D*-吡喃葡萄糖

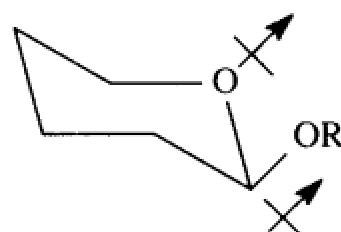
注：环上羟基也可用短直线表示，氢可省略

一般来说，优势构象中最大的功能基（羟甲基）是处于 e 键，但也有例外。

| 练习题 17.6　试解释以下现象：α-D-吡喃艾杜糖是以 1C4 式构象存在。 |
|---|

决定糖的稳定构象的因素是多方面的。例如，当环上的 $C_2$~$C_6$ 羟基发生取代时（如甲基化、酰化），一般不影响原构象的稳定性；但当 $C_1$ 的羟基成为甲氧基、乙酰氧基时，此取代基处于 a 键的构象往往是优势构象，即此时的 *α*-体反比 *β*-体稳定。这是由于糖环内氧原子的未共用电子对产生的偶极与 $C_1$-位的 C—O 键的偶极之间相互作用的结果。当甲氧基或乙酰氧基处于 *α* 键时，偶极间的作用最小。




α-体（较稳定）　R=$CH_3$，$COCH_3$　β-体

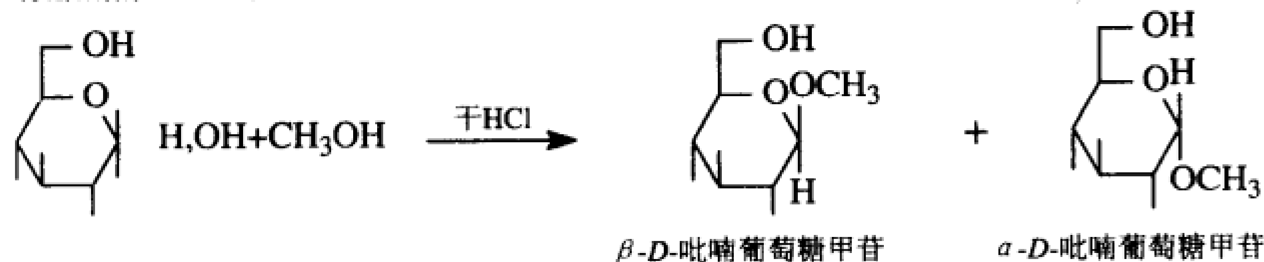
上述影响称为端基效应（anomeric effect）。当 $C_1$ 羟基被卤素取代时，端基效应更强。溶剂对端基效应也有影响。介电常数高的溶剂不利于端基效应，因为此时的溶剂可稳定偶极作用较大的分子状态。一般来说，游离糖易溶于水，此时的水（具有很高介电常数）可稳定偶极作用较大的 β-异头物，端基效应的影响相对弱。因此在水溶液中，游离糖以 β-体为主；当 $C_1$ 位羟基甲基化或酰化，生成脂溶性较大的化合物后，它们常溶于介电常数较小的有机溶剂，因而端基效应的影响相对变大，故 α-体成为平衡体中的主要成分。端基效应还受不同糖的结构影响，这里不作详细讨论。

## 三、化学反应

单糖中含有羟基和羰基，应具有一般醇和醛酮的性质，并因它们处于同一分子内而有相互影响，故又显示某些特殊性质。

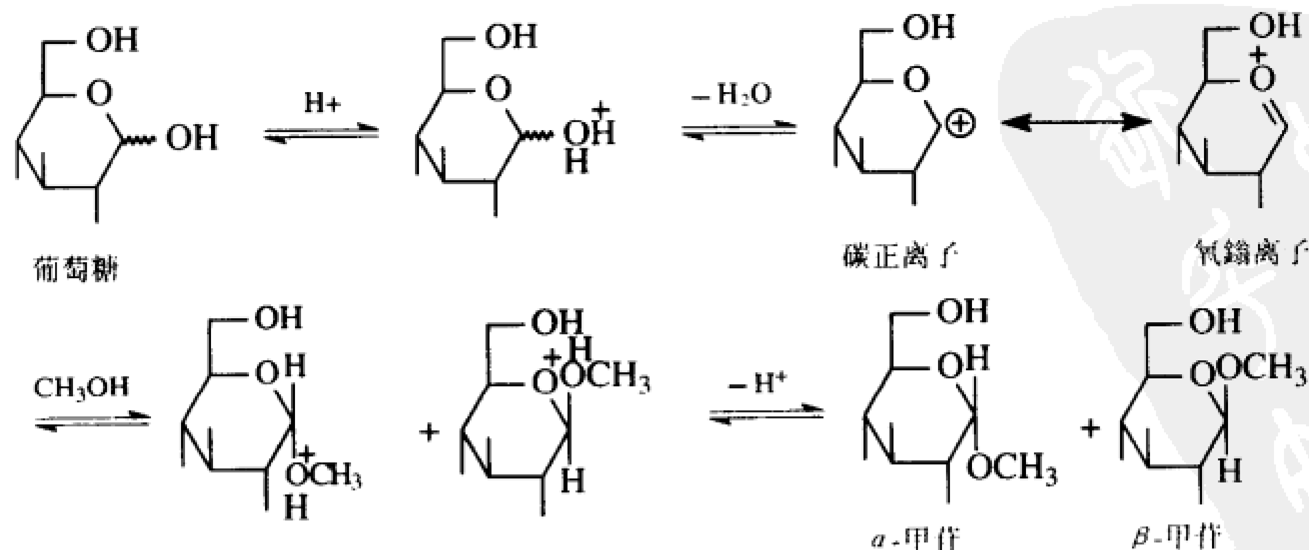
**（一）成苷反应**

单糖的半缩醛（酮）的羟基可与其它含羟基或活泼氢（如氨基、巯基）的化合物脱水，生成称为糖苷（或称甙）的化合物（glycoside）。此反应称为成苷反应。例如，*D*-葡萄糖在干燥 HCl 条件下与甲醇回流加热，可生成 *D*-葡萄糖甲苷。成苷的产物为 α-和 β-体的混合物，但以 α-体为主。




β-*D*-吡喃葡萄糖甲苷　α-*D*-吡喃葡萄糖甲苷

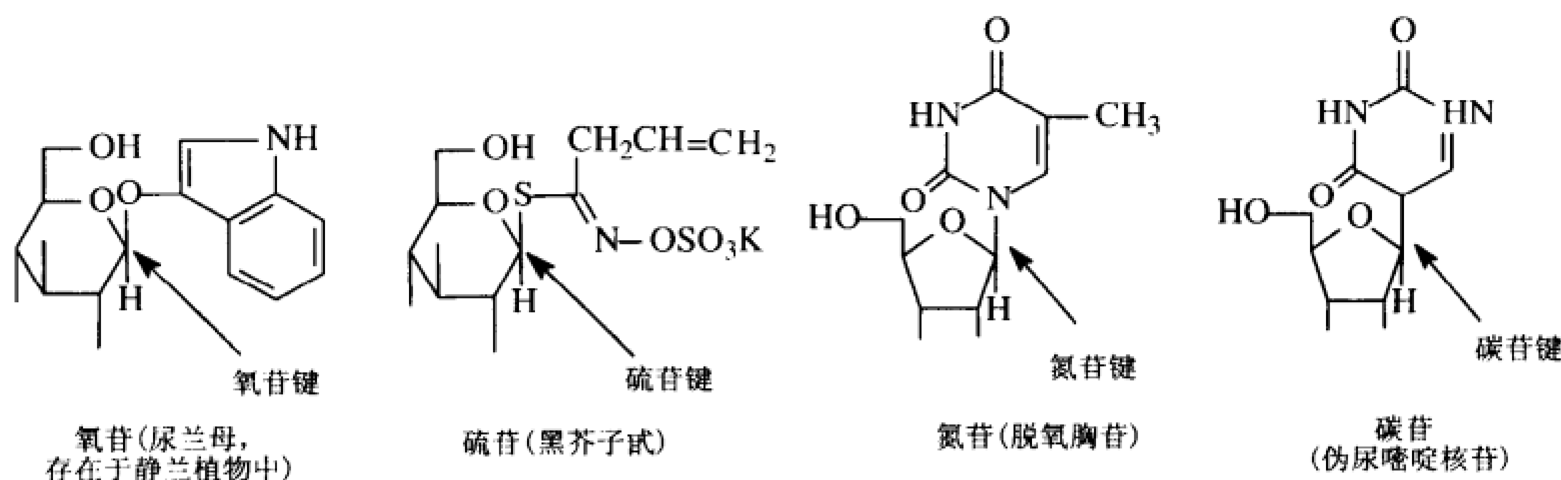
成苷反应的机理如下，碳正离子（或氧鎓离子）中间体的形成是其特点：




葡萄糖　碳正离子　氧鎓离子

α-甲苷　β-甲苷

糖苷由糖和非糖部分组成（若二者均为糖，将作双糖处理，见第二节）。一般将糖部分称为糖苷基；非糖部分称为配基或糖苷配基。二者之间连接的键称为氧苷键、氮苷键、硫苷键和碳苷键（见下面某些糖苷的例子）。



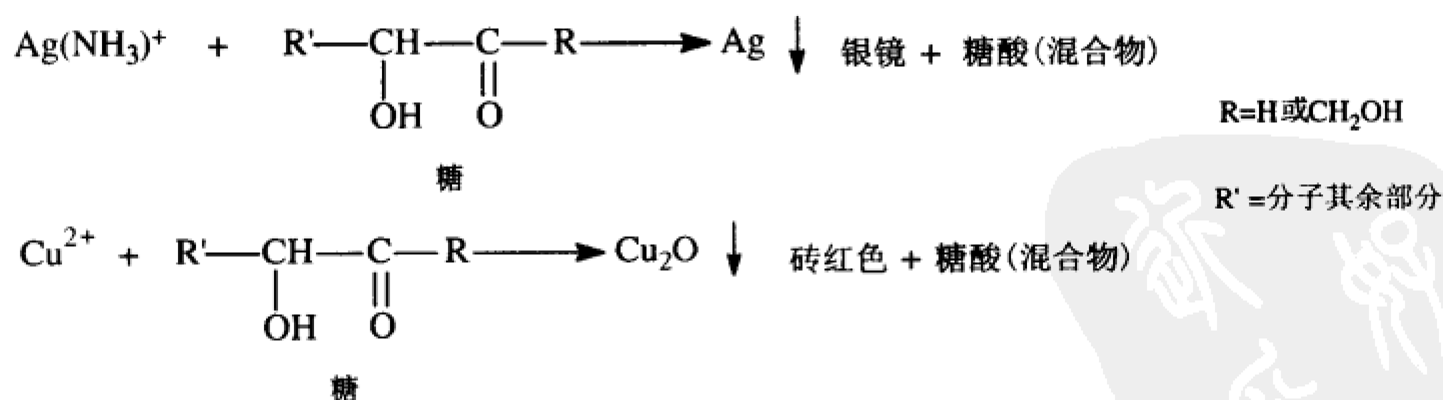

糖苷中已无半缩醛（酮）羟基，不能转变为开链的结构，故糖苷无变旋现象，也无还原性。它们在碱中较稳定，但在酸作用或酶催化下，可断裂苷键，生成原来的糖和非糖成分。

> 练习题 17.7　糖苷在酸性溶液中长时间放置或加热后也有变旋现象，为什么？

糖苷在自然界中分布很广，很多具有生物活性。在糖苷中糖分子的存在可增加水溶度，并常作为与酶作用时分子识别的部位。

**（二）氧化反应**

1．与杜伦、本尼迪特（Benedict）和斐林试剂的反应　单糖虽然具有环状半缩醛（酮）结构，但在溶液中与开链的结构处于动态平衡中。因此，醛糖能还原银氨络离子（杜伦试剂），产生银镜；也能还原 $Cu^{2+}$（本尼迪特溶液和斐林溶液）产生氧化亚铜的砖红色沉淀（本尼迪特试剂是由硫酸铜、柠檬酸和碳酸钠配制成的蓝色溶液）。果糖是 2-羰基酮糖，本身不具有能被氧化的醛基，但因在试剂的碱性条件下可异构成醛糖[见三、（七）]，因此也发生正反应：

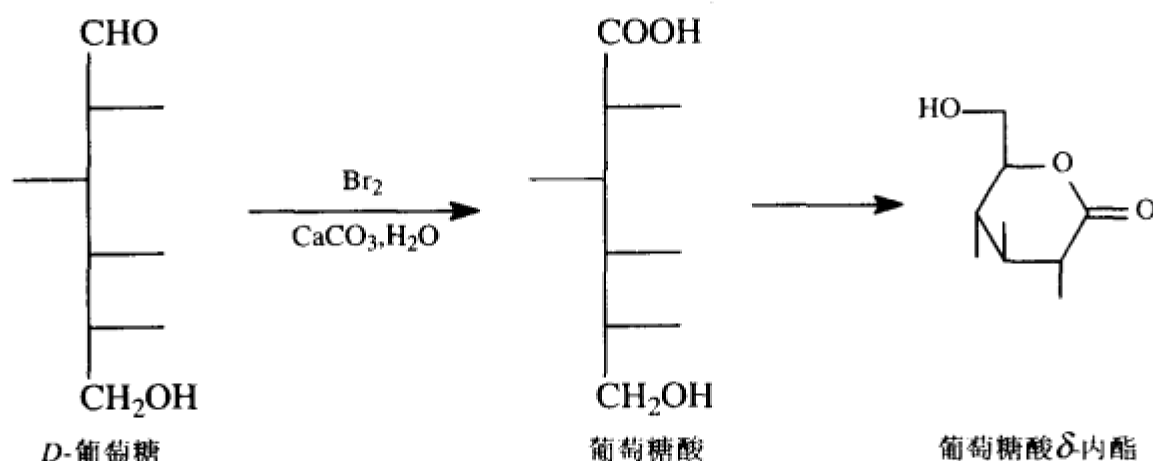



在糖化学中，将能发生上述氧化反应的糖称为还原糖；不反应的称为非还原糖。由于醛糖在碱性条件下会发生异构化，故糖酸为混合物。

开链的糖虽在平衡体中占很少比例，但由于反应后可使平衡向开链结构移动，所以糖的很多反应仍是以开链即非环状的形式参加。

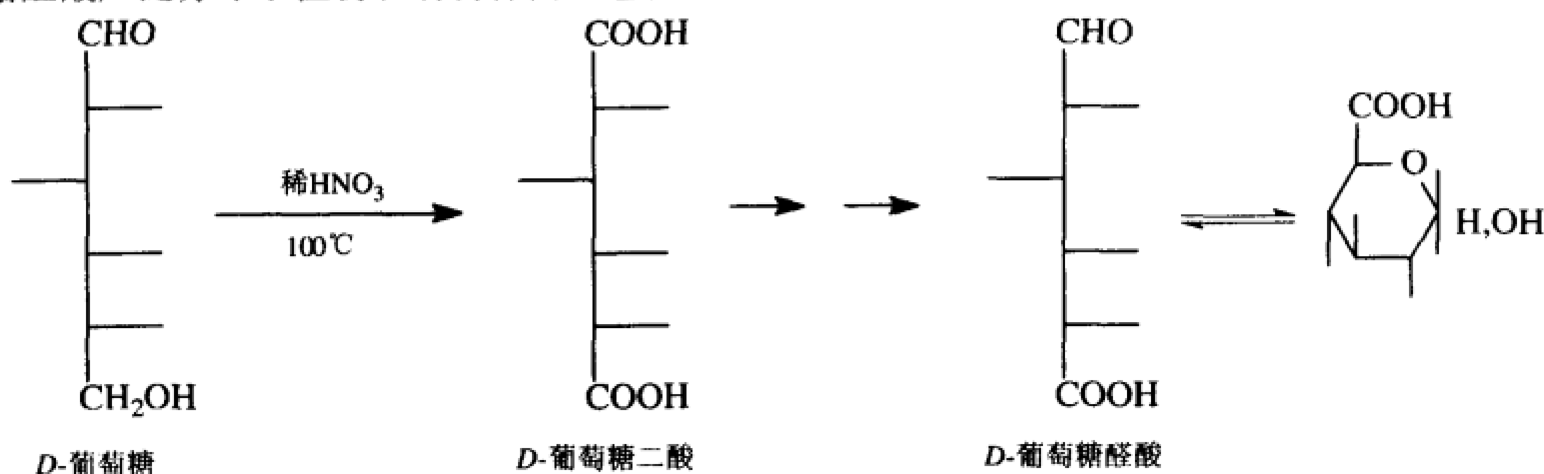
2．与溴水的反应　溴（或其它卤素）的水溶液可很快地与醛糖反应，选择性地将其醛基氧

化成羧基，先生成醛糖酸，然后很快生成内酯。酮糖不发生此反应，因此可作为区分此两类糖的鉴别反应。




生物体内也可经酶催化氧化产生葡萄糖酸。

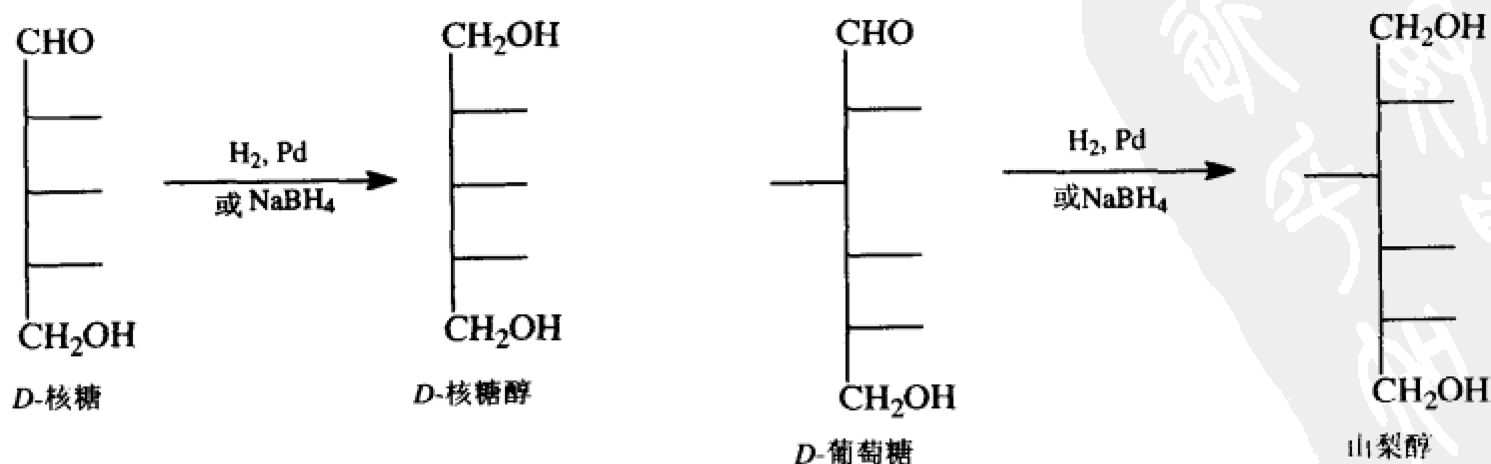
3．与稀硝酸的反应　在温热的稀硝酸作用下，醛糖可转成糖的二酸，在氧化醛基同时，一级醇羟基也选择性地被氧化。如 *D*-半乳糖被硝酸氧化，生成半乳糖二酸，通常称为粘液酸。*D*-葡萄糖经硝酸氧化，生成 *D*-葡萄糖二酸，其经适当方法还原，可得 *D*-葡萄糖醛酸。*D*-葡萄糖醛酸广泛分布于植物和动物体内，它往往是以苷的形式存在。




酮糖在上述条件下发生 $C_2$-$C_3$ 链断裂，生成小分子的二元酸，如 *D*-果糖氧化成乙醇酸和三羟基丁酸。

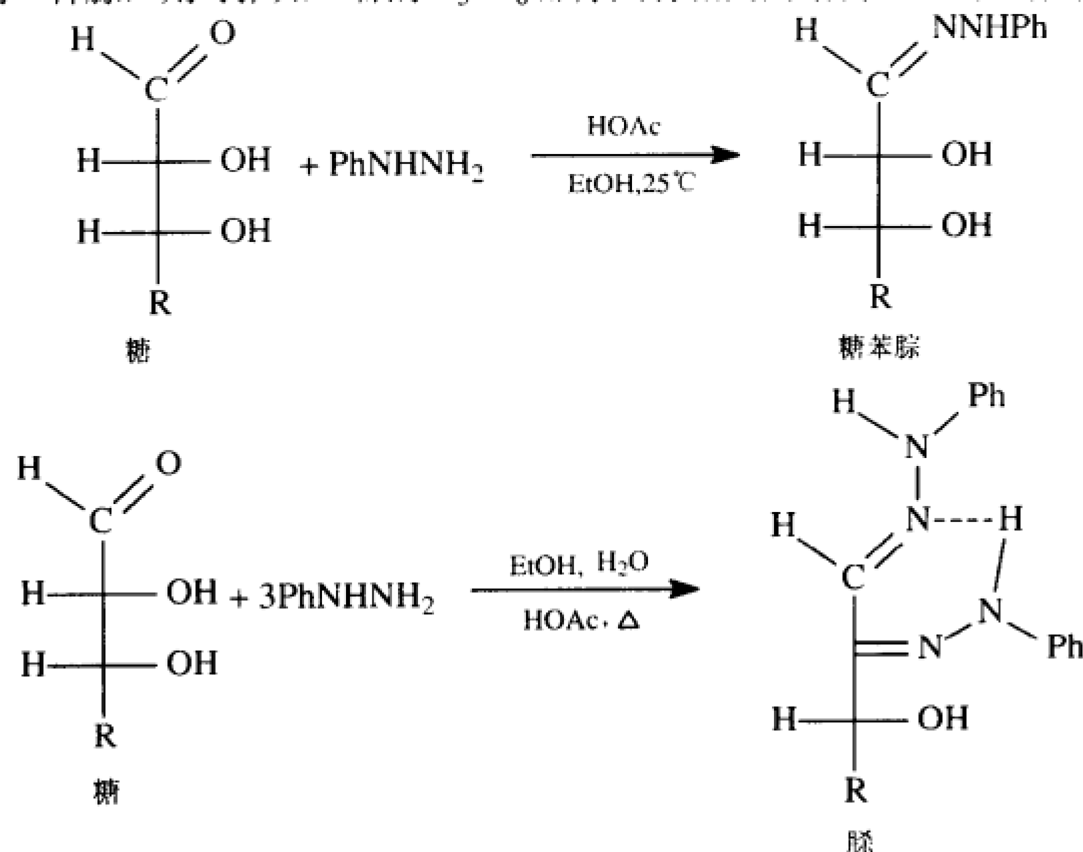
**（三）还原反应**

单糖的羰基可经催化氢化或硼氢化钠还原得到相应的醇，这类多元醇通称为糖醇。例如 *D*-核糖的还原产物称为 *D*-核糖醇，是维生素 $B_2$ 的组分；*D*-甘露糖的还原产物称为甘露糖醇；*D*-葡萄糖的还原产物称为山梨醇（或葡萄糖醇）。

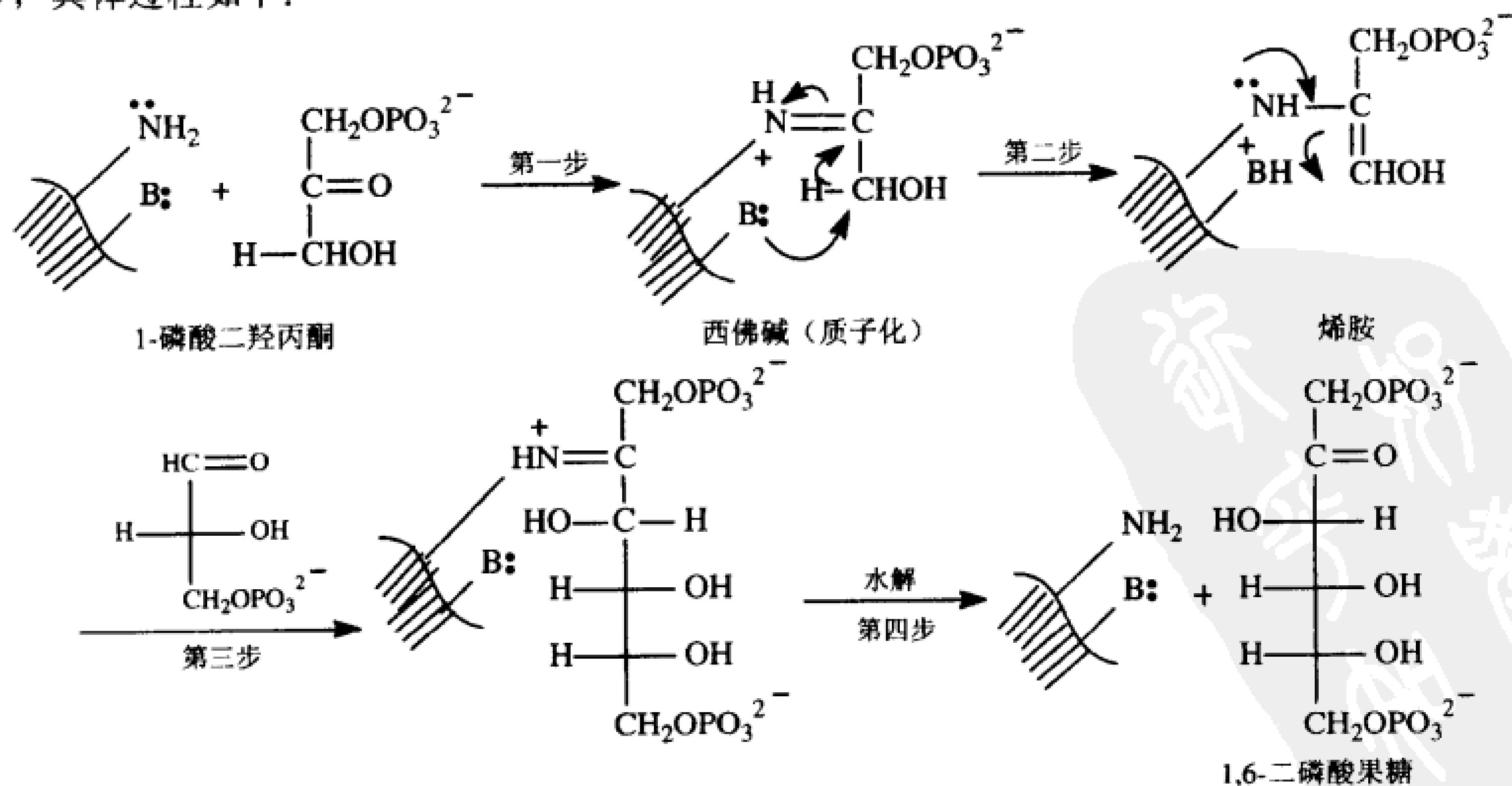


**（四）与含氮试剂的反应**

单糖的羰基可与某些含氮试剂发生加成反应。如与等摩尔苯肼在温和条件下可生成糖苯腙；但在苯肼过量（3mol）时，与羰基相邻的α-羟基可被苯肼氧化成羰基，然后再与一摩尔苯肼反应，结果生成称为脎（osazone）的黄色晶体。脎的形成常可作糖的定性反应和制备衍生物用。此外，若两种糖形成同一种脎，则可推知二者的 $C_3$~$C_6$ 部分具有相同的结构，因而可作结构鉴定的依据。



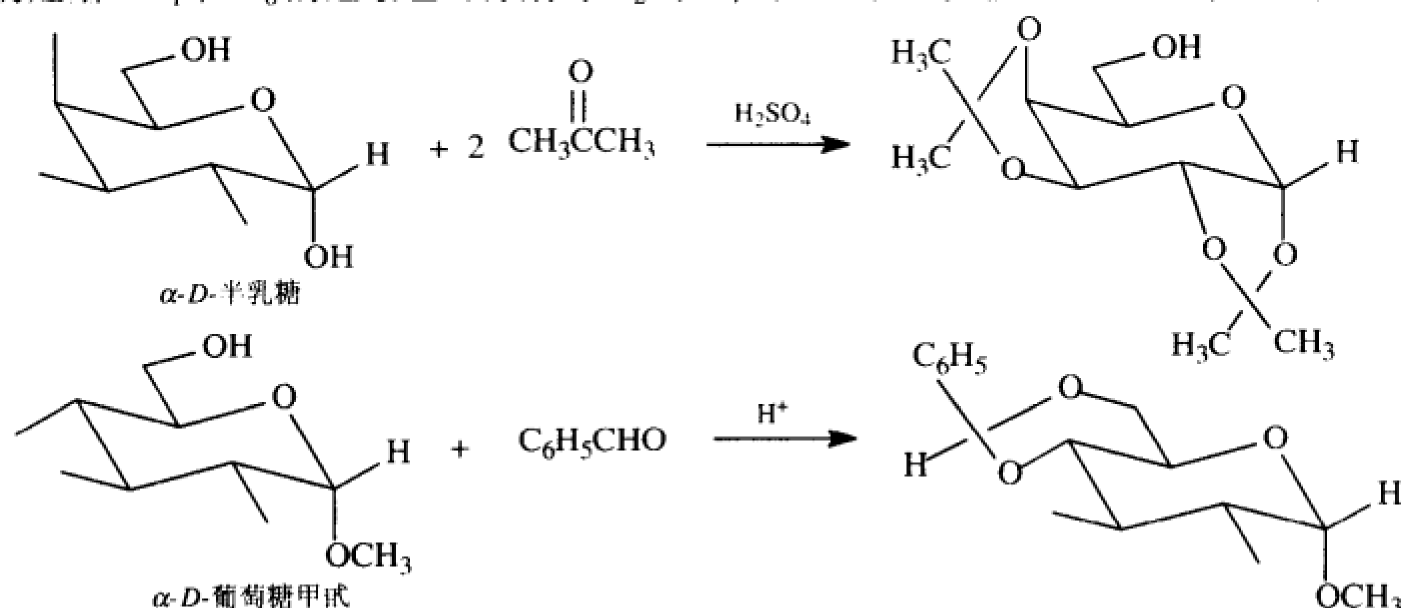

此外，糖的羰基也能在体内与酶上赖氨酸残基的氨基形成亚胺（西佛碱），参与糖的代谢。例如，体内由三糖合成六糖，是形成 C—C 键的过程，反应相当于两个羰基化合物间的醇醛缩合反应，但在体内涉及烯胺的形成。糖的羰基与赖氨酸的氨基形成西佛碱是形成烯胺的关键一步，具体过程如下：



第一步，酶活性部位的氨基加到 1-磷酸-二羟基丙酮的羰基上，生成西佛碱，并经酶质子化生成亚胺离子；第二步，酶上活性部位的碱性基团除去亚胺离子中 α-碳原子上的质子，形成烯胺；第三步，烯胺中，氮原子与双键之间的 p π 共轭，使双键中连有羟基的碳原子成为电荷丰富部位，向 3-磷酸-甘油醛（丙醛糖）的羰基加成，发生醇醛缩合反应，生成 1，6-二磷酸果糖，再生酶上活性基团。

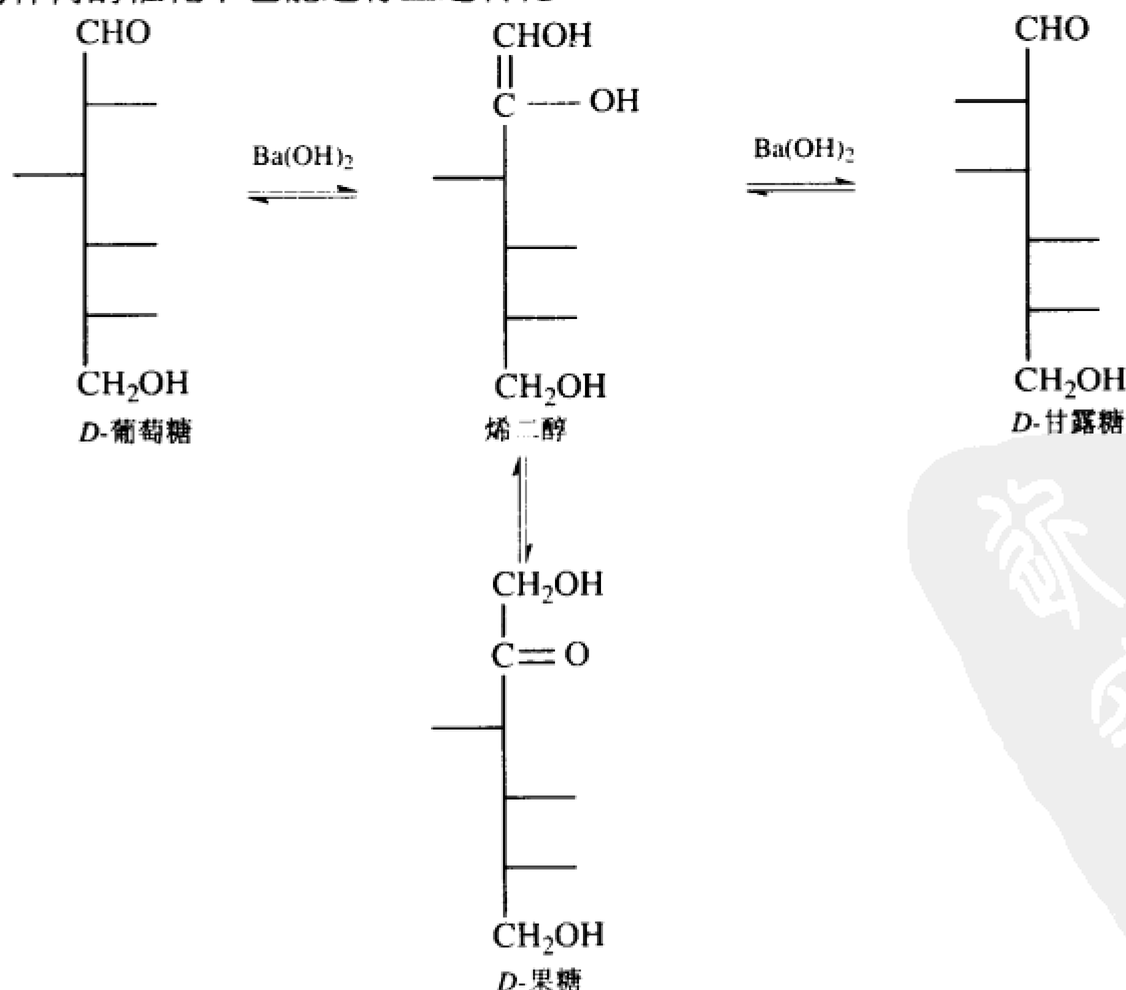
**（五）环状缩醛和缩酮的形成**

处于糖环上的顺式邻二醇可与醛或酮生成环状的缩醛或缩酮，常用于某些合成反应中保护糖上的羟基。$C_1$ 和 $C_6$ 的羟基也可分别与 $C_2$ 与 $C_4$ 的羟基发生类似反应，反式邻二醇不反应。




**（六）碱性条件下的反应**

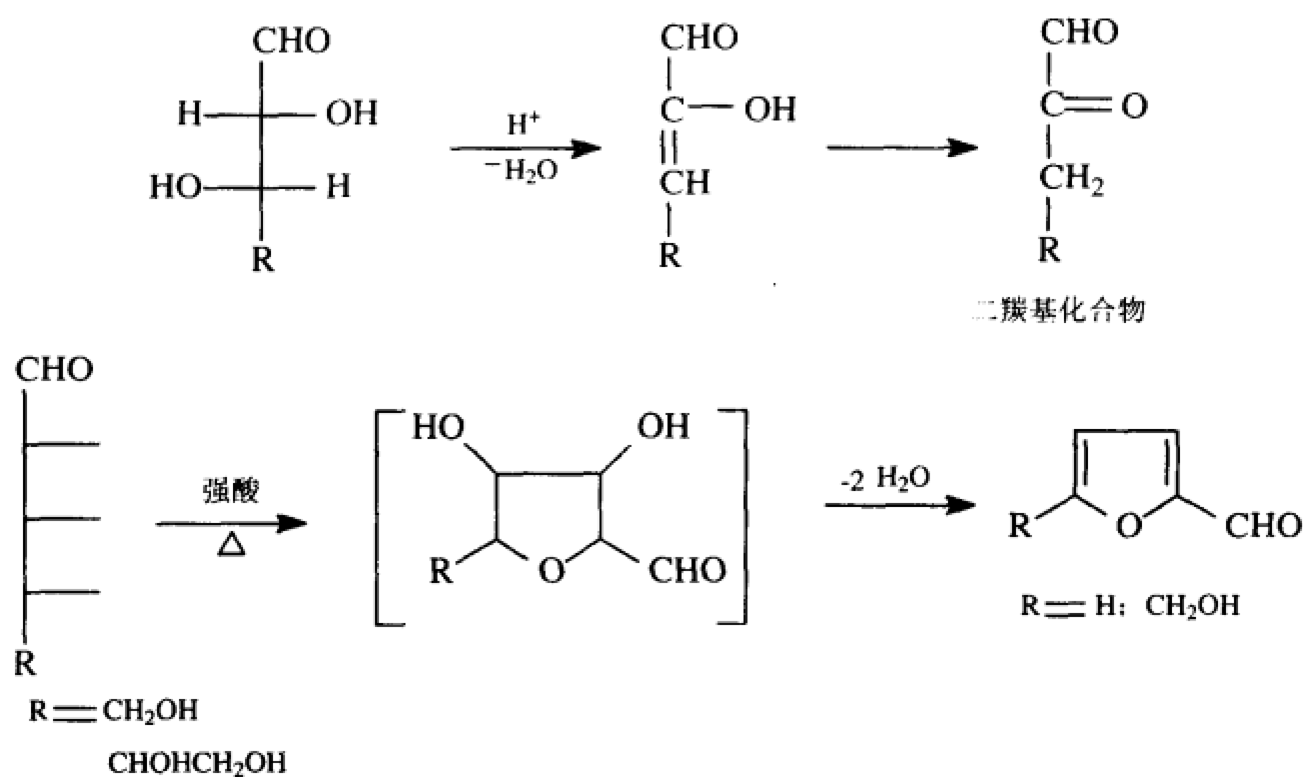
在弱碱（如氢氧化钡）作用下，*D*-葡萄糖、*D*-甘露糖和 *D*-果糖三者可通过烯二醇中间体相互转化。生物体内酶催化下也能进行上述转化。



目前认为，由于与羰基相邻的 α-碳上的氢原子有一定酸性，在碱性条件下可被脱去。同时，糖部分发生 1，3-重排（互变异构）成烯醇式（成烯二醇或其负离子）。烯二醇的羟基也有明显酸性，故在碱性条件下可发生类似的 1，3-重排。当 $C_1$-烯醇羟基发生可逆的 1，3-重排时，可在双键的两个方向进行，因此得到 *D*-甘露糖和原来的 *D*-葡萄糖；当 $C_2$-烯醇羟基发生重排时，即得 *D*-果糖。在此反应中，由 *D*-葡萄糖转成 *D*-甘露糖（反之亦是）的过程称为差向异构化(epimerism)。

**（七）酸性条件下的脱水**

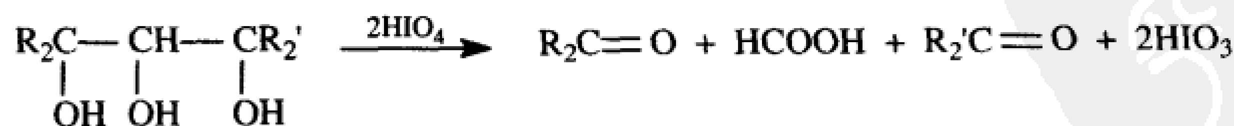
在弱酸性条件下，具有 β-羟基的羰基化合物易发生 β-羟基与 α-氢的脱水反应，形成 α，β-不饱和羰基化合物。糖具备上述结构特征，因此，在酸性条件下易脱水形成二羰基化合物。在强酸条件下（如 12% HCl），戊醛糖和己醛糖可经多步羟基脱水，分别形成呋喃甲醛（糠醛）和 5-羟甲基呋喃甲醛。



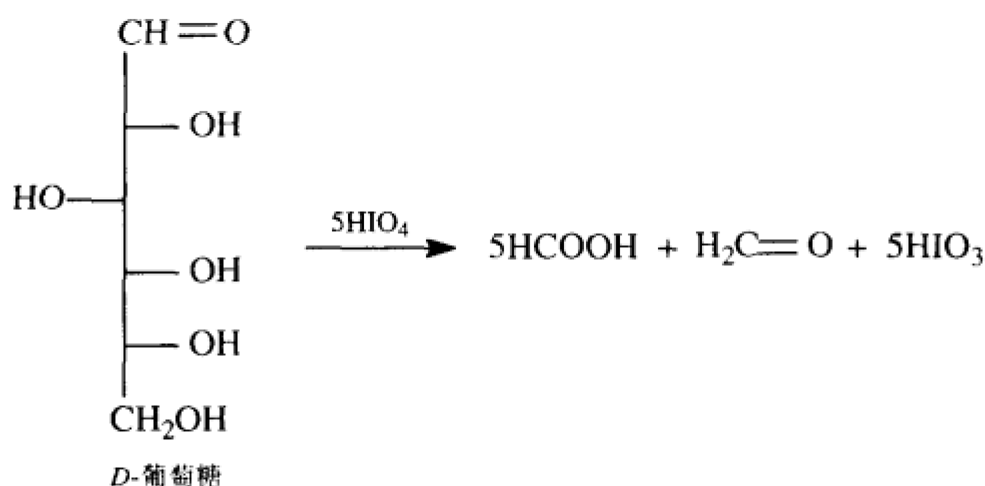

练习题 17.8　为什么单糖分子不是经 β-H 和 α-羟基脱水，而是 α-H 和 β-羟基脱水？

**（八）高碘酸氧化**

高碘酸对邻二醇的氧化作用在醇一章已作介绍。当分子中连续三个碳原子带有羟基时，中间的碳原子将被高碘酸氧化成甲酸。

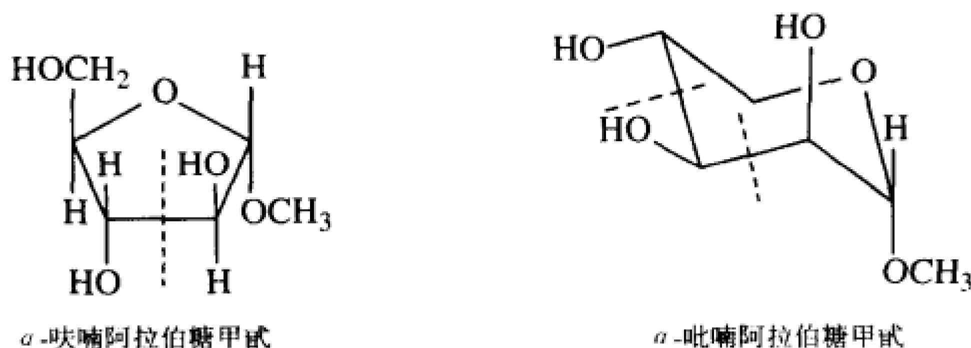



此外，α-羟基取代的羰基化合物，也能被高碘酸氧化，在两个碳原子间发生氧化断裂，生成羧酸和羰基化合物，例如 *D*-葡萄糖可与 5 分子高碘酸反应，生成 4 分子甲酸和 1 分子甲醛。



*D*-葡萄糖

高碘酸氧化反应在糖的结构测定中是一种有用的方法，例如，可确定糖环的大小。以 $\alpha$-阿拉伯糖为例，为确定其以呋喃还是吡喃环存在，可先将其甲甙化，然后与高碘酸反应。若以呋喃环存在，则消耗 1 分子高碘酸；若消耗 2 分子试剂，则为吡喃糖。



$\alpha$-呋喃阿拉伯糖甲甙　　$\alpha$-吡喃阿拉伯糖甲甙

高碘酸氧化法还可确定多糖中糖苷键连接的位置，具体内容见学习指导中例题解析[例 2]。

练习题 17.9　上述的 α-阿拉伯糖，经高碘酸氧化后，再经 NaBH4 还原醛基和酸性水解甲甙后，若为呋喃环，应得何产物？若为吡喃环呢？

**埃米尔·费歇尔（Emil Fischer）**　德国人，1852 年生。父亲是当地富有的企业家，但 E·费歇尔未随父业，自幼勤奋好学，早年就具备了科学家的素质。1869 年以全班第一名的成绩毕业于波恩大学预科，后来从波恩大学转入斯特拉斯堡大学化学系，并有幸与拜尔（Adolf Von Baeyer）教授接触，拜尔很快发现了 E·费歇尔的才能，并精心加以培养。1874 年，E·费歇尔在拜尔教授指导下，完成了博士论文，成为该校有史以来最年轻的博士。毕业后，他又当了拜尔教授的助教，并在头三年，就发现了苯肼这种极为有用的化合物，成为以后糖脎试验的基础，苯肼的多种衍生物还都是制造染料的中间体。

1878 年，E·费歇尔任讲师，1879 年（27 岁）任编外教授。此时他开辟了植物和动物化学研究的新领域：对嘌呤的研究。研究了嘌呤的降解产生，合成了 130 种衍生物，"嘌呤"的名称就是 E·费歇尔命名的。他的研究引起了德国药物工业界的兴趣，他的实验室制法很快成为工业上生产咖啡因、茶碱、可可碱的基础。

1885 年后，E·费歇尔任维尔茨堡大学教授,并开始了对糖的研究。他确定了 *D*-系糖的构型，人工合成了其中很多单糖。是他首次合成了葡萄糖的 $\alpha$-和 $\beta$-甲苷，并假设它们具有环状结构，

他的大量研究为发展糖类化学奠定了基础。

此后，他在柏林大学开始研究酶，因为酶对糖的发酵至关重要。1894 年，他发现了麦芽糖酶只能使 $\alpha$-甲基葡萄糖苷水解，但不能使 $\beta$-体水解；而苦杏仁酶的作用恰恰相反，从而他认识到酶只能对专一性几何构型的分子起作用，即酶有底物专一性。

E · 费歇尔还研究了蛋白质，发现了多种氨基酸，并研究了合成多肽的方法，提出了多肽的结。不过，他认识到的蛋白质结构的复杂性．他的研究仅仅是一种开始。

E · 费歇尔从事的有机化学研究，不论从研究的范围，或者从工作量来说，都是大得罕见，而且他的许多研究成果都具有实用价值。曾有人说："从 E · 费歇尔的化学实验室里，随便拿出一个方案，就可开一座大工厂"。

E · 费歇尔因对嘌呤和糖的研究于 1902 年获诺贝尔化学奖，他是第一位获得此荣誉的有机化学家，甚至比他的老师拜尔教授获此奖还早三年。

第一次世界大战期间，他对自己的研究成果被人利用为战争服务而感到愤慨，一直郁闷不乐，加上三个儿子中的两个死于战场，使他精神受刺激，于 1919 年 7 月 15 日在柏林逝世，享年 66 岁。

德国人民为了纪念他，特地在他工作过的旺喜化学试验所广场上，树立了一尊铜像。E · 费歇尔的遗嘱中嘱咐从遗产中分出 75 万马克献给德国科学院，建立 E · 费歇尔基金，提供给德国的青年化学家进行科学研究。

## 第二节　寡糖和多糖

寡糖和多糖都是由单糖通过脱水以苷键连接而成的化合物。我们将讨论一些寡糖中有代表性的双糖和某些多糖，藉以了解连接单糖的各种方式，以及介绍一些有重要生物功能的化合物。

寡糖是水解后能生成 2～9 个单糖的化合物。其中最广泛存在的是由两个单糖单元构成的双糖，两个单糖可以相同，也可不同。连接双糖的苷键可以是一个单糖的半缩醛羟基（简称苷羟基）与另一个单糖的醇羟基脱水；也可是两个单糖都用苷羟基脱水而成。下面介绍一些代表性双糖。

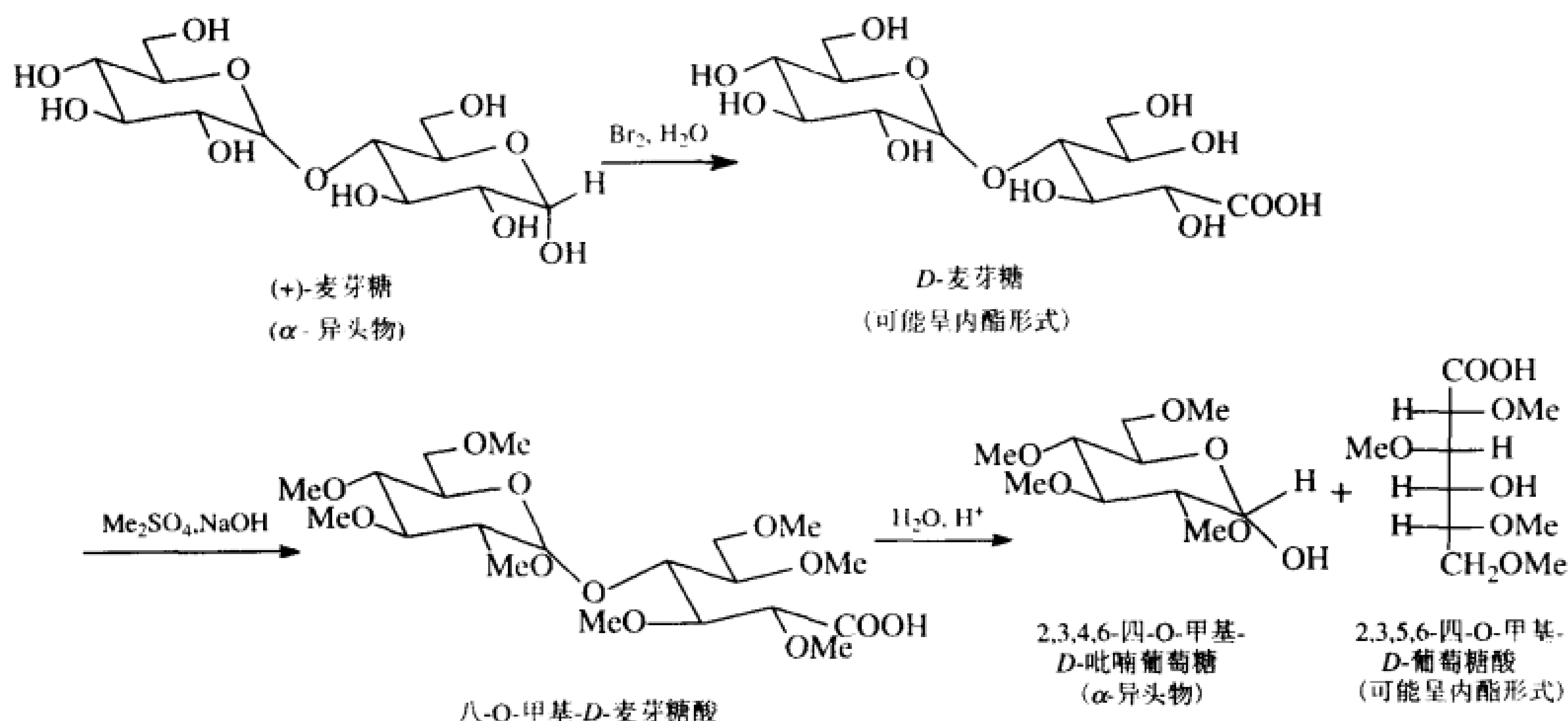
### 一、双　糖

**（一）（+）-麦芽糖**

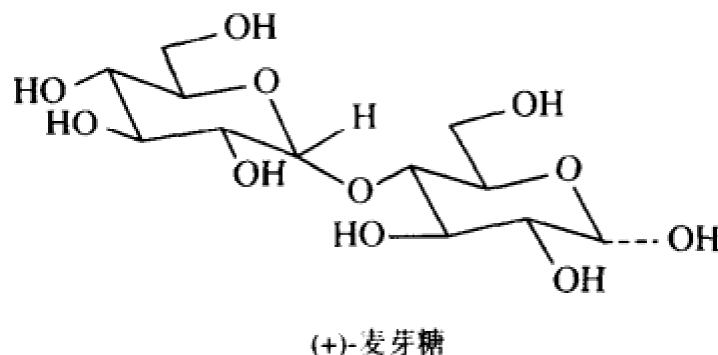
淀粉在稀酸中部分水解时，可得（+）-麦芽糖（maltose）。此外，淀粉发酵成乙醇的过程中也可得（+）-麦芽糖。发酵所需的淀粉糖化酶存在于发芽的大麦中。在酸性溶液中，（+）-麦芽糖水解生成两分子 *D*-葡萄糖。麦芽糖有变旋现象，可还原 $Ag^+$和 $Cu^{2+}$试剂，说明分子内存在游离的半缩醛羟基，故为还原糖。

（+）-麦芽糖能与苯肼成脎，而且只含两个苯肼残基；当被溴水氧化时，只产生一个羧酸。这些均说明分子中存在一个游离的半缩醛羟基和一个苷键，苷键是由一分子 *D*-葡萄糖的苷羟基与另一分子 *D*-葡萄糖的醇羟基缩合而成。麦芽糖酶（maltase）来自酵母，可水解（+）-麦芽糖成两个分子 *D*-葡萄糖，此酶是专一性水解 $\alpha$-糖苷键的，由此可知，（+）-麦芽糖是由两个 *D*-葡萄糖以 $\alpha$-苷键相连。最后两个问题是环上哪个醇羟基参与成苷键？*D*-葡萄糖是以吡喃还是呋喃环存在？当溴水氧化（+）-麦芽糖时得到一元羧酸，其经硫酸二甲酯和氢氧化钠处理后可产

生八-O-甲基-*D*-麦芽糖酸。此酸再经酸性溶液水解，可得到 2,3,5,6-四-O-甲基-*D*-葡萄糖酸和 2,3,4,6-四-O-甲基-*D*-吡喃葡萄糖，具体过程见下：



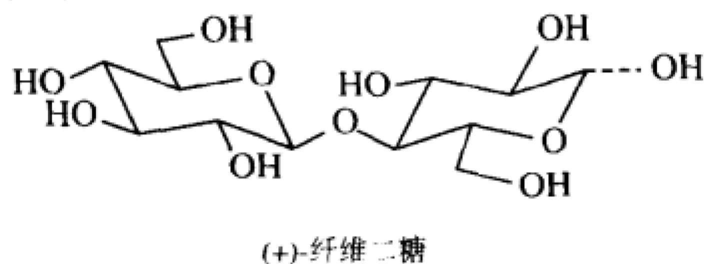

以上结果说明，麦芽糖中具还原性的葡萄糖分子的 $C_4$-羟基参与了苷键的形成，*D*-葡萄糖都是以吡喃环形式存在。(+) -麦芽糖是以α-1，4 苷键（常可以 α1→4 表示）连接的、具有还原性的双糖。全名为 4-O-（α-*D*-吡喃葡萄糖基）-*D*-吡喃葡萄糖。结晶状态的（+）-麦芽糖中，半缩醛羟基是 β-构型的。但在水溶液中，变旋产生 α-和 β-体的混合物，故 $C_1$ 构型可不标出。（+）-麦芽糖的结构如下：



(+)-麦芽糖

### （二）（+）-纤维二糖

（+）-纤维二糖（cellobiose）是纤维素（棉纤维）经一定方法处理后部分水解的产物。化学性质与（+）-麦芽糖相似，其为还原糖，有变旋现象。水解后生成两分子（+）-*D*-吡喃葡萄糖。经与麦芽糖类似的一系列化学反应分析知，（+）-纤维二糖也是以 1,4-糖苷键相连。与（+）-麦芽糖不同的是（+）-纤维二糖不能被麦芽糖酶水解，而只能被苦杏仁酶（emulsin，来自苦杏仁）水解，此酶是专一性断裂β-糖苷键的糖苷酶。因此，（+）-纤维二糖的全名为 4-O-（β-吡喃葡萄糖基）-*D*-吡喃葡萄糖，其结构如下：



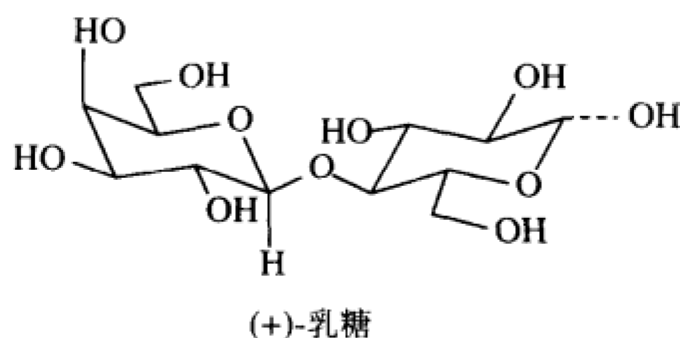
(+)-纤维二糖

这里，还原糖单元的结构是一般葡萄糖构象式上下翻 180° 后的写法，这样可使糖苷键的氧原子处于合理的键角。(+)-纤维二糖与(+)-麦芽糖虽只是苷键的构型不同，但生理上却有很大差别。(+)-麦芽糖有甜味，可在人体内分解消化；而(+)-纤维二糖既无甜味，也不能被人体消化吸收（食草动物可以纤维二糖为食)。

**（三）(+)-乳糖**

(+)-乳糖（lactose）存在于哺乳动物的乳汁中（约占人奶的 7%～8%，牛奶的 4%～5%)。工业上，可从制取乳酪的副产物乳清中获得。

乳糖也是还原糖，有变旋现象，当用苦杏仁酶水解时，可得等量的 *D*-葡萄糖和 *D*-半乳糖。哪个单糖是还原糖单元呢？根据水解乳糖脎，生成 *D*-半乳糖和 *D*-葡萄糖脎以及水解乳糖酸生成 *D*-葡萄糖酸和 *D*-半乳糖，均可看出：还原糖单元是 *D*-葡萄糖，乳糖是 *D*-半乳糖的苷。通过氧化、甲基化和水解反应（类似麦芽糖）知，(+)-葡萄糖的 $C_4$-羟基参与了成苷键；两个单糖均为吡喃糖。因此，乳糖是由 $\beta 1\rightarrow 4$ 苷键相连、具有还原性的双糖。全名为 4-O-（$\beta$-D-吡喃半乳糖基）-*D*-吡喃葡萄糖，其结构为：



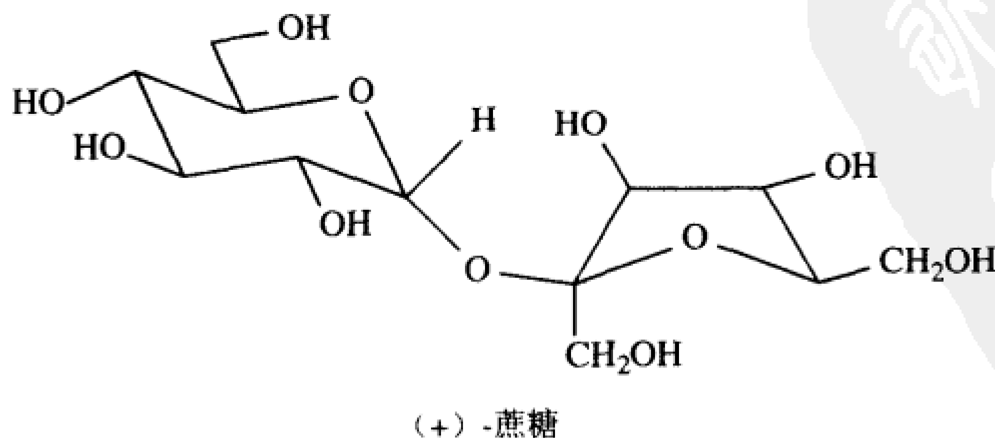

(+)-乳糖

**（四）(+)-蔗糖**

(+)-蔗糖（sucrose）为自然界分布最广的双糖，尤其在甘蔗和甜菜中含量最多，故有蔗糖或甜菜糖之称。

(+)-蔗糖无变旋现象，也不能还原杜伦和斐林试剂，因此是非还原糖，分子中不存在游离的半缩醛（或酮）羟基。

当(+)-蔗糖被稀酸水解时，产生等量的 *D*-葡萄糖和 *D*-果糖。(+)-蔗糖可被麦芽糖酶水解，说明具有 $\alpha$-糖苷键；同时，其又可被转化酶水解（此酶是专一性地水解 $\beta$-*D*-果糖苷键的酶），以上说明(+)-蔗糖既是 $\alpha$-*D*-葡萄糖苷，又是 $\beta$-*D*-果糖苷，结构比较复杂。后经 X-射线研究及(+)-蔗糖的全合成，确定了(+)-蔗糖为 $\alpha$-*D*-吡喃葡萄糖基-$\beta$-*D*-呋喃果糖苷。当然，它同时也可称为 $\beta$-*D*-呋喃果糖基 $\alpha$-*D*-吡喃葡萄糖苷。其结构式为：




(+)-蔗糖

蔗糖是右旋糖，比旋光度为+66.5°。蔗糖水解后生成等量的 *D*-葡萄糖和 *D*-果糖的混合物，其比旋光度为-19.7°，即水解前后旋光方向发生了改变。因此，常将蔗糖的水解反应称为转化反应，水解后生成的 *D*-葡萄糖和 *D*-果糖的混合物称为转化糖（invertsugar）。蜂蜜中大部分是转化糖。蜜蜂体内含有能催化水解蔗糖的酶，这些酶被称为转化酶（invertase）。

## 二、多　　糖

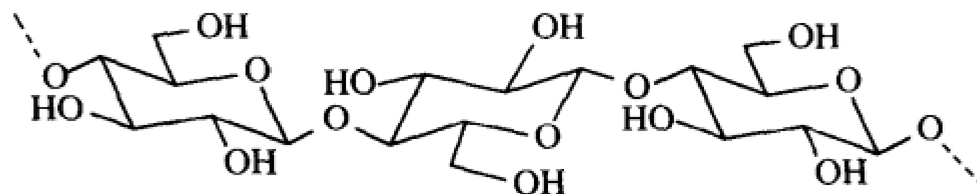
多糖是高分子化合物，多糖与寡糖的区别仅在于构成分子的单糖数目不同。自然界大多数多糖含有 80~100 个单元的单糖，也有更大分子量的。多糖主要有直链和支链两类，个别也有环状的。连接单糖的苷键主要有 α-1,4、β-1,4 和 α-1,6 三种，前两种在直链多糖中常见；支链多糖的链与链的连接点是 α-1,6 苷键。在糖蛋白中还有 1,2 和 1,3 连接方式。多糖分子中虽有苷羟基，但因分子量很大，因此它们并没有还原性和变旋现象。多糖水解常经历多步过程，先生成分子量较小的多糖，然后生成寡糖，最后是单糖。

多糖绝大多数不溶于水，个别多糖虽溶于水，但只是形成胶体溶液。它们都是无定形粉末，也无甜味。

**（一）纤维素**

纤维素（cellulose）是自然界分布最广、存在量最多的有机物。它是植物细胞的主要结构成分，占叶干重的 10%~20%，树木和树皮重量的 50%，棉纤维重量的 90%。纯的纤维素最容易从棉纤维获得。在实验室，滤纸是最纯的纤维素来源。

纤维素是 *D*-葡萄糖以β-1,4 苷键相连的聚合物。



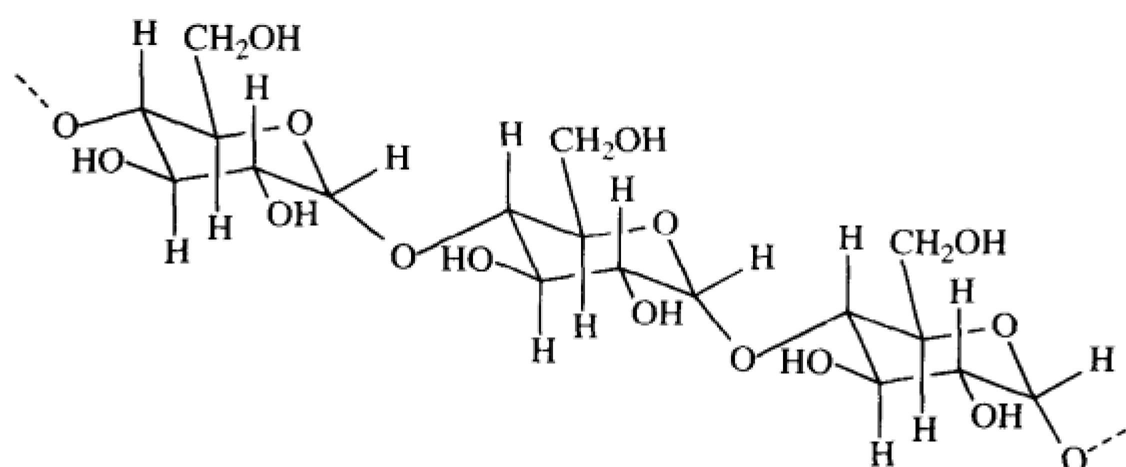

纤维素

在盐酸水溶液中水解，可得到 D-葡萄糖。用酶的方法部分水解可产生纤维二糖。纤维素是线性的多糖。但长链并非排成束，而是由相邻的羟基间的氢键聚集在一起。在植物中存在的真正天然纤维素分子含有 1000~15000 个葡萄糖，相应于 1.6~2.4 百万分子量，在分离纤维素的过程中会发生降解。木材的强度主要取决于相邻的长链间羟基与羟基形成氢键的多少。除反刍动物外，一般动物（包括人）胃中无纤维素酶，不能消化纤维素。纤维素的用途很广，除可制纸外，分子中的游离羟基经硝化和乙酰化后，可制成人造丝、火棉胶、电影胶片（赛璐璐）、硝基漆等。

**（二）淀粉**

在植物和动物中，淀粉（starch）是第二个最丰富的多糖，也是人类获取糖类的主要来源。淀粉是白色、无臭和无味的粉状物质，其颗粒形状和大小因来源不同而异。天然淀粉可分为直链淀粉（amylose）和支链淀粉（amylopectin）两类。前者存在于淀粉的内层；后者存在于淀粉的外层，组成淀粉的皮质。直链淀粉难溶于冷水，在热水中有一定的溶解度；支链淀粉在热水中也不溶，但可膨胀成糊状。直链淀粉一般由 250~300 个 D-葡萄糖以α-1,4 苷键连接而成，呈线型直链，支链很少。由于α-1,4 苷键的氧原子有一定键角，且单键可自由转动，分子内的羟基间可形成氢键，

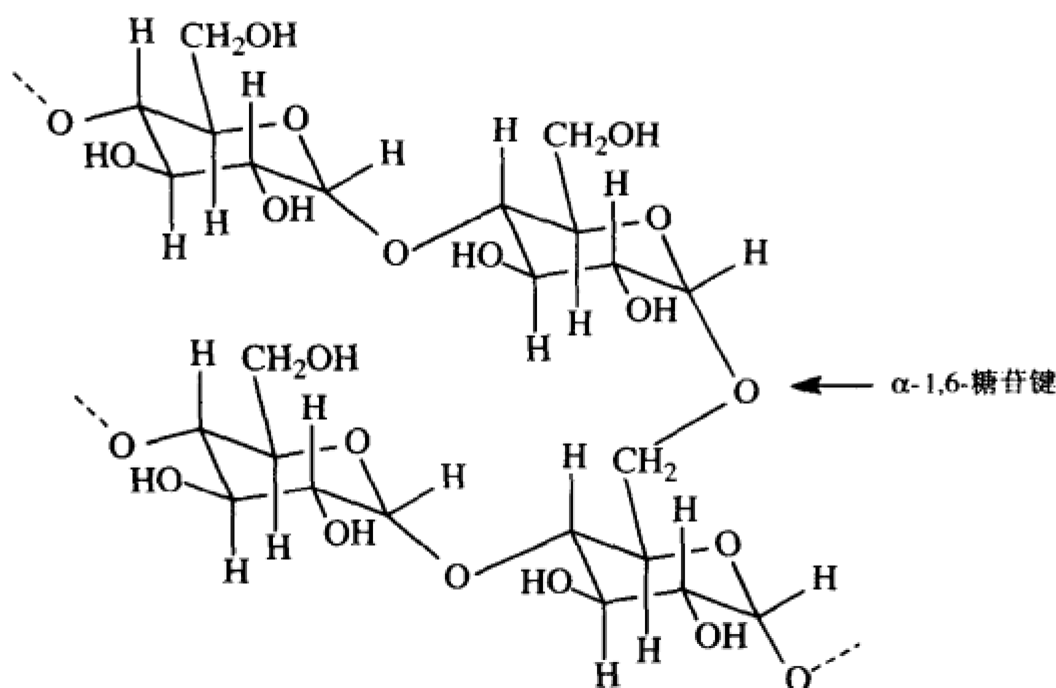
因此直链淀粉可具有规则的螺旋状空间排列，每一圈螺旋有六个 D-葡萄糖。直链淀粉结构如下：




直链淀粉

淀粉溶液与碘可产生紫蓝色，这是直链淀粉的定性鉴定反应。目前认为，可能是直链淀粉螺旋状结构中的空穴恰好适合碘分子的进入（实际上碘以络离子 $I_3^-$ 存在），并依靠分子间的引力使碘与淀粉形成紫蓝色的配合物。

支链淀粉的分子量因来源不同而异，一般含 6000~40000 个 *D*-葡萄糖。支链淀粉分子中，主链由 α-1,4 苷键连接，而分支处为 α-1,6-苷键，其结构如下：




支链淀粉

**（三）糖原**

糖原（glycogen）是人和动物体内，经一系列酶催化反应，将多个葡萄糖组合而成的分支多糖，其功能与植物的淀粉相似：是贮存葡萄糖的形式，又是获得葡萄糖的来源。在人体中，糖原主要贮藏在肝脏和骨骼肌中。肝脏中糖原的浓度（10%~20%）比肌肉中的高（4%），但骨骼肌中贮藏的糖原较多，因为肌肉的量比肝脏多得多。当人的血糖浓度低于正常水平时（低血糖），糖原又可分解出葡萄糖（糖原分解过程）。

从结构上看，糖原与支链淀粉很相似，但分支更密，每隔 8~10 个葡萄糖残基就出现一个 α-1,6 苷键。分支的作用很重要，分支可增加水溶度，尤其是分支造成了许多非还原性的末端残基，而它们是糖原合成和分解时酶的作用部位，因而也增加了糖原合成和降解的速率。

# 第三节 扩展性知识

## 一、环 糊 精

环糊精（cyclodextrin，简称 CD）是经浸解杆菌淀粉酶（amylase of bacillus macerans）作用于淀粉后产生的环状低聚糖的总称。由 6、7、8 个 *D*（+）-吡喃型葡萄糖残基经 α-1,4-糖苷键结合，可分别得到 α、β、γ 三种不同的环糊精。图 17-2 是 α-CD 的结构示意图，组成环糊精分子的葡萄糖残基以 1,4-糖苷键连接成一个圆筒状，分子顶部有来自 $C_2$ 和 $C_3$ 的 12 个二级醇羟基（相互以氢键相连）；底部有来自 $C_6$ 的 6 个一级醇羟基，因而分子的外部是亲水的。同时，由于一级羟基能自由旋转，使空腔的一部分被遮盖，而二级羟基有一定刚性，不能自由旋转，因此使底部一级羟基一端的内径略小于顶部，分子像个无底的桶。分子空腔的内壁是由环上的 C—H、C—C 和 C—O 键构成，因而具有疏水性。上述结构特征使其具有一定水溶性；而同时，许多非极性有机分子或有机分子的非极性一端又可进入环糊精的内腔形成包结物（inclusion complex）。这种包结物的结合力不是通过化学键，而是通过疏水性结合的范德华力，并通过被包结分子（客体）的大小与环糊精（宿主）的空腔容积相匹配而形成的。

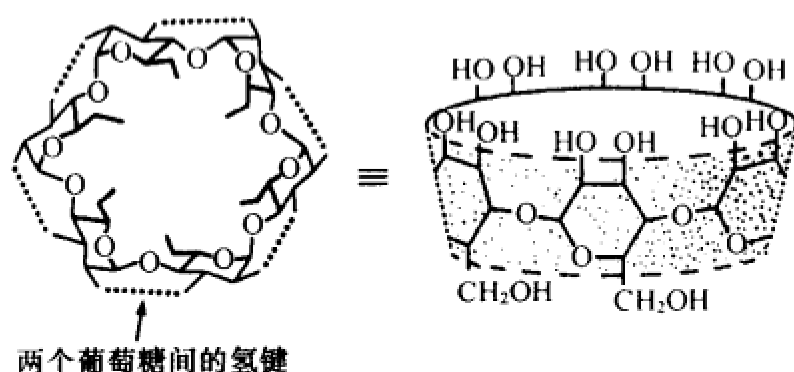



图 17-2 α-CD 结构示意图

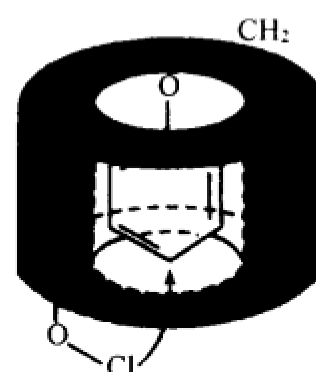



图 17-3 苯甲醚在 CD 催化下的氯化

形成包结物后能改变被包结物的物理和化学性质，例如，挥发性、溶解性、稳定性、气味、颜色等，因此被广泛用于食品、医药、农药、化学分析等方面。在有机合成方面，环糊精的加入也有很多具体的应用，可以增加某些反应的速度和立体选择性，如苯甲醚在次氯酸作用下的氯化作用（图 17-3）。在无 CD 存在时得到 33% 邻氯苯甲醚和 67%对氯苯甲醚；但当加入 CD 后，进入 CD 空腔的苯环只有一个位置（对位）不受 CD 阻碍，因而可在对位选择性地反应，得到 96%的对氯苯甲醚。

CD 上的羟基常可与客体生成中间体，间接参与反应。同时，由于 CD 与被包结物的主-客体关系非常像酶与底物的作用，因此，CD 已成为目前广泛研究的酶模型之一。

## 二、糖 脂

糖脂（glycolipide）是由糖和脂质部分组成，糖给予分子以“亲水极”。糖脂可分为甘油糖脂和鞘糖脂两类。前者结构简单，是 1,2-二脂酰甘油和一个单糖或寡糖以苷键在甘油的 3-位连接而成。最普通的例子是高等

生物和脊椎动物的神经组织中发现的单半乳糖基二酰基甘油，其结构如下：

半乳糖基二酰基甘油

鞘糖脂与遗传关系密切。它的基本构件是神经酰胺和糖。神经酰胺（ceramide）是由鞘氨醇和一长链脂肪酸（$C_{18\text{-}26}$）以酰胺键相连而成（见图 17-4）。

按照连接在神经酰胺上糖的不同，又可分为中性鞘糖脂、脑硫脂和神经节苷脂三类。脑苷脂类是最简单的中性鞘糖脂，分子中只含单糖，如半乳糖脑苷脂（见图 17-4）。

脑硫脂是中性鞘糖脂的硫酸酯，分布最广的是来自半乳糖脑苷脂上的半乳糖 $C_3$-硫酸酯的化合物。

神经节苷脂是与生物遗传有关的物质，也是最复杂的鞘糖脂。不同部位的神经节苷脂的结构可不同，但都是由神经酰胺和含有酸性糖的寡糖相连，酸性糖可以是一个或多个。酸性糖是指 *N*-乙酰神经氨酸或 *N*-羟乙酰神经氨酸，统称为唾液酸。在细胞膜表面，神经节苷脂紧密折叠地排列着（图 17-5），其以高度亲脂区域伸向自身的非极性区，而以高度亲水部分（即寡糖区域）伸向围绕在细胞膜外的水相。因此，寡糖部分能与扩散在细胞周围的大分子相遇并相互作用，从而起到细胞识别并进一步发挥细胞功能的作用。此外，由于糖脂的寡糖部分可有很广范围的大小和形状的改变，因而使组织中每类细胞具有了各自的特性。

鞘氨醇

神经酰胺

R=H(半乳糖脑苷脂)
=$OSO_3^-$(脑硫脂)

唾液酸
(*N*-乙酰神经氨酸)

图 17-4　糖脂中各组分的结构式

## 三、糖 蛋 白

糖蛋白（glycoprotein）是指由比较短的、往往是有分支的寡糖链与蛋白质以共价键相连的缀合物。它们广泛存在于动物、植物和某些微生物中。在细胞中既有存在于各种体液中的可溶性糖蛋白；又有膜结合的形式。这类糖蛋白嵌入膜的脂双层中，与糖脂等构成细胞膜的成分，像“天线”一样分布在细胞膜的表面，起着多种特异的生理功能（见图 17-5）。

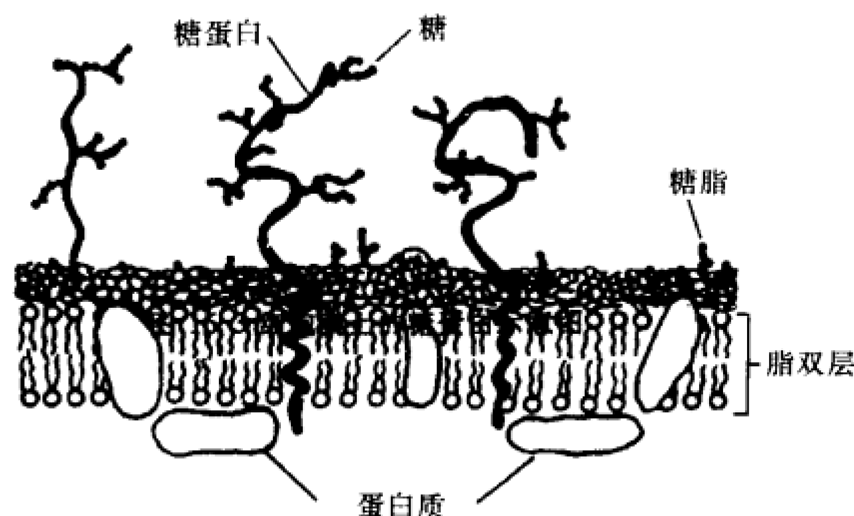


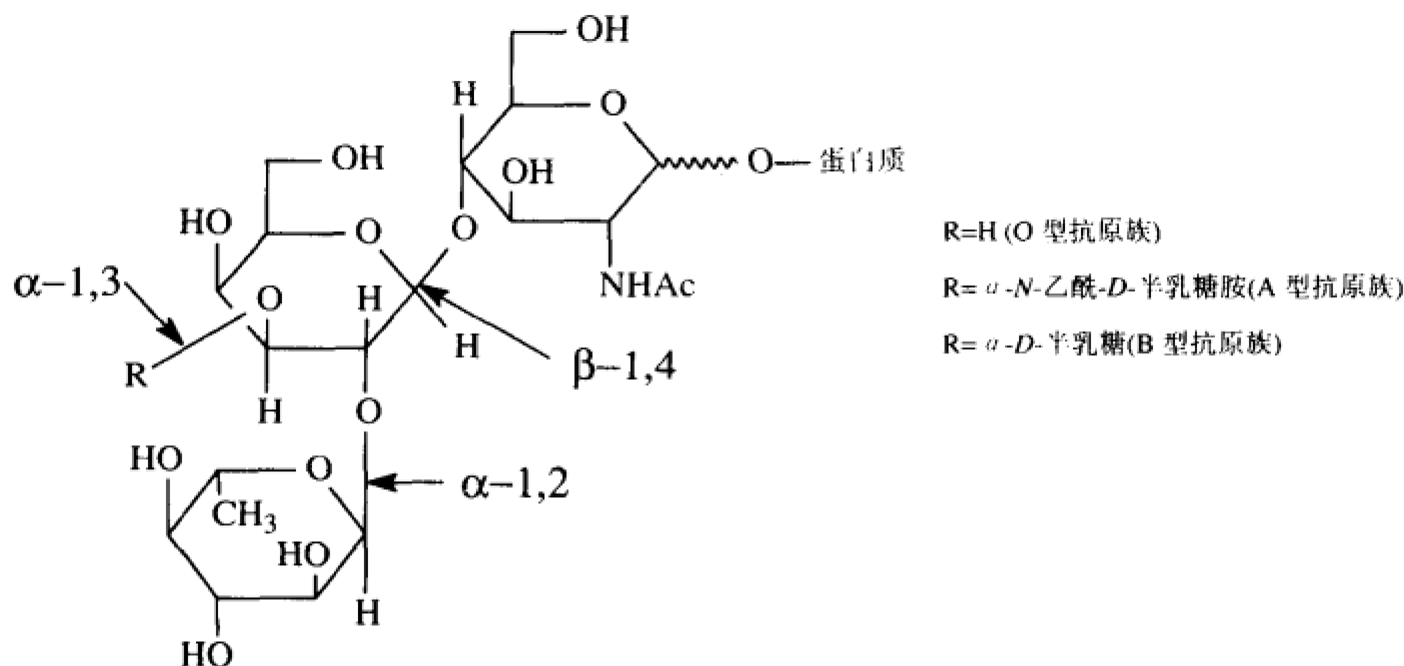

**图 17-5 细胞膜上的糖蛋白和糖脂示意图**

不同的糖蛋白中寡糖链的长度和数目以及含糖量可以有很大差别，如胶原蛋白的含糖量不到 1%；而血型物质含糖量高达 85%。大多数蛋白质是糖蛋白，它们包括酶、免疫球蛋白、载体蛋白、结构蛋白、激素、毒素、凝集素等。有些过去认为是“纯”的多糖，如肝糖原和纤维素，也含有极少量的共价结合的蛋白质。

在糖蛋白中，寡糖链作为侧链连接到多肽主干上，这些寡糖的还原末端以 α-或 β-糖苷键与肽链某些特定氨基酸形成糖-肽键。组成寡糖链的单糖间可有 1,2、1,3、1,4、1,6 各种方式连接。因此，寡糖链不仅有直链，也有支链。此外，糖苷键的连接又可以 α-或 β-不同构型。因此，相同单体数目形成的寡糖比多肽具有多得多的异构体，并由此得到种类繁多的糖蛋白。

## 四、糖与血型物质

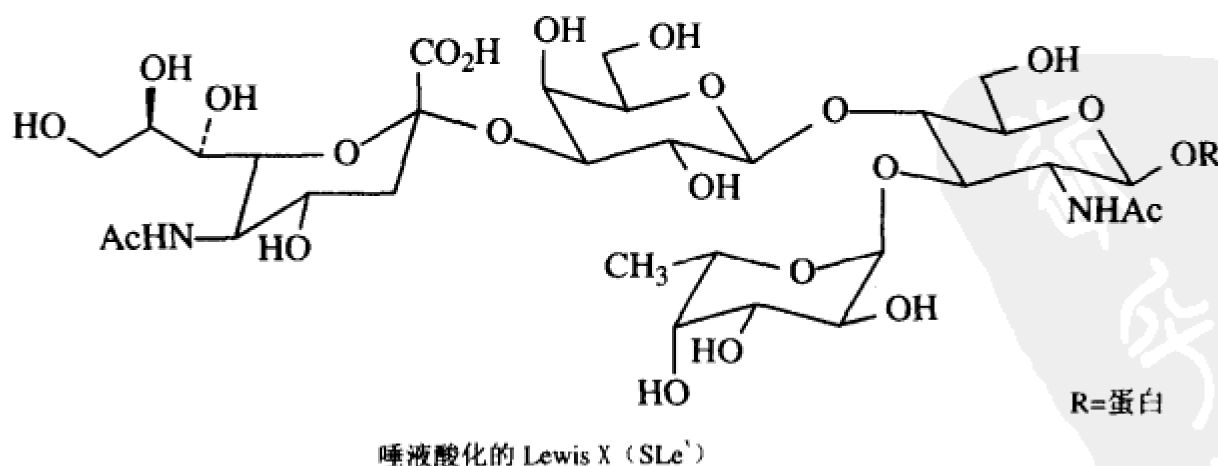
众所周知，人的血型可分为 A 型、B 型、AB 型和 O 型四种。相同血型的血液可以互相混合，不发生凝集。但 A 型血不能与 B 型血混合，AB 型血不能与其它任何血型的血混合，否则将发生凝血现象，危及生命；而 O 型血可以与其它型血混合。目前已了解到，人的血型是由红细胞膜上所谓的“抗原决定族”所决定的，它们是糖蛋白。在这些糖蛋白末端都有一个寡糖链，四种血型的抗原决定族的区别就在于这几种糖蛋白末端寡糖链的组成不同。四种寡糖链中都有 *N*-乙酰-*D*-葡萄糖胺、α-*D*-半乳糖和 α-*L*-岩藻糖，但 α-*D*-半乳糖的 $C_3$ 位有差别，如下式所示：当 R 为 H 时，为 O 型抗原族；当 R 为 α-*N*-乙酰-*D*-半乳糖胺时为 A 型抗原族；当 R 为 α-*D*-半乳糖时为 B 型抗原族：




目前已有科学家利用 α-D 半乳糖糖苷酶切断 B 型抗原族中的 α-1,3 苷键，使 B 型血改造成应用更广泛的 O 型血。

## 五、化学糖生物学和糖类药物（简介）

人们在 19 世纪就已认识到糖是构成生物体的重要成分，但是对糖的生物学功能的认识却较晚。长期以来，一直认为糖只是一种能量物质和结构物质。到了 20 世纪 50 年代，随着化学和生物学的发展和分离、分析技术的提高，人们才开始认识到糖的结构的复杂和多样性，认识到其不仅仅是与能量和结构有关，而且有重要的生物学功能，是除核酸和蛋白质之外，另一类重要的生命物质，涉及到生命过程中全部时间和空间，如受精、着床、分化、发育、免疫、感染、癌变、衰老等等。糖的结构可影响与其相连的蛋白质的功能，如影响蛋白质的折叠、溶解度、半衰期、抗原性及生物活性等。此外，糖还能作为信息分子参与体内的各种识别过程，而且糖的主要功能是体现在这方面。例如，1990 年末，有研究组发现，当组织受到损伤或感染时，促使血管内皮细胞表面产生一种 E 选择蛋白 Selectin。同时，白细胞表面的唾液酸化的路易斯 X（一种血型抗原，$Sle^x$）的四聚糖可专一性地识别 Selectin，并相互作用而粘附于血管的内皮细胞上，然后沿血管壁滚动，并穿过血管壁进入受损组织，杀死入侵病原物。但过多的白细胞聚集，会引起炎症及类风湿等自身免疫疾病。由此可见，$Sle^x$ 中的四聚糖是参与了杀菌和炎症发生的过程。

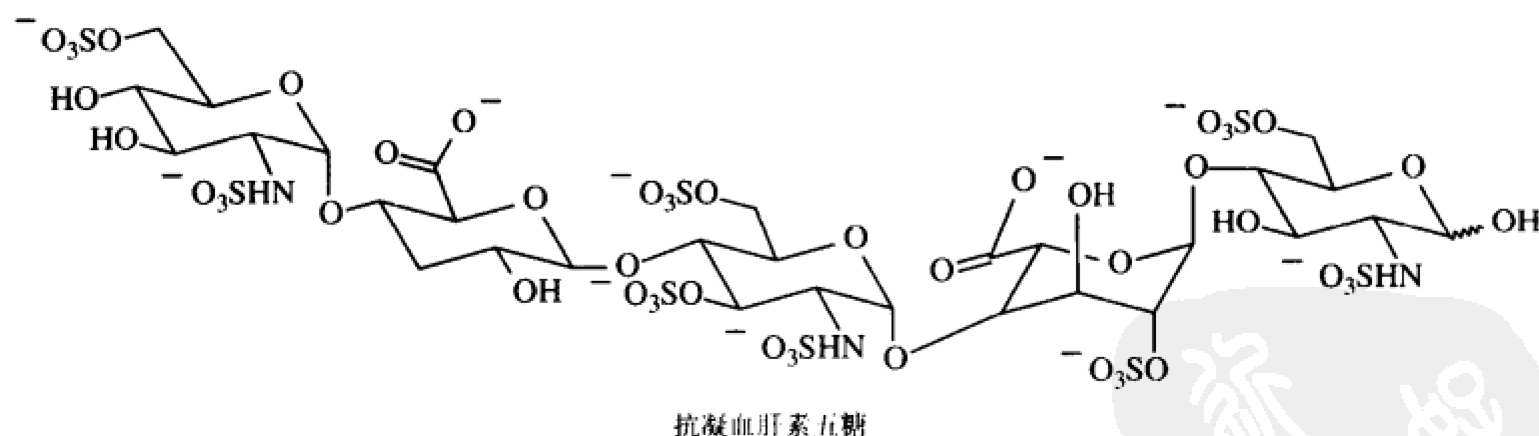



唾液酸化的 Lewis X（$SLe^x$）

在历史上糖化学的研究开始得很早。18 世纪八十年代左右，E·费歇尔已确定了所有六碳糖的结构，这是糖化学的开始，但此后很长一段时间里，糖化学的发展远远落后于核酸和蛋白质，这是由于①糖本身结构的复杂性。

糖不仅有 α, β-两种异构体，有不同的构象式，环上还存在多个羟基，使糖链常有分支和发生多种反应，给糖链的合成也带来很多副反应。糖结构的复杂性可从其异构体的数目来了解：由四个核苷酸组成的寡核苷酸，可能的序列仅有 24 种；而由 4 个己糖组成的寡糖链可能的序列则多达 3 万多种；②糖生物学研究的滞后：对细胞内和细胞表面的糖链结构几乎一无所知，更谈不上对糖的生物学的研究。糖化学的研究缺乏目标和迫切性。20 世纪 50 年代，特别是 80 年代以来，各种分离、分析和化学合成手段得到很大发展，人们借助现代的合成分离和分析技术（如各种高压液相色谱，高场核磁共振、软电离质谱和组合化学等）以及生物学技术（如糖苷酶、糖基转移酶、抗体等的应用），已能对体内糖的结构有了较全面的认识，了解到在体内，寡糖（或多糖）常有分支，并且羟基还可甲基化、乙酰化、硫酸化和磷酸化等修饰，认识到结构上的多样性，正是寡糖能够成为生物体信息载体的基础。1988 年，糖生物学（glycobiology）已开始成为生命科学研究中的前沿和热点，也为化学合成提出了要求，促进了化学合成方法的改进。但是，比起核酸和蛋白质的化学，糖的化学研究（包括合成、分离、分析）仍然比较困难。寡糖的合成还没有通用的方法，需要经验和技巧，在国际上也只有为数不多的实验室能完成复杂寡糖的合成和分离。

“化学糖生物学”（chemical glycobiology）一词是于 2001 年 3 月 23 日“Science”杂志上关于糖研究的专栏中提出的。虽然没有明确的定义，但其含义是强调化学方法和生物学方法的结合来研究糖的结构和功能，也是与 20 世纪 90 年代后期才发展起来的“化学生物学”学科的兴起相呼应的。它要解决的问题是：如何快速、高效、微量地分析各种糖链的结构？如何快速、高效地合成各种结构的糖链和缀合物？弄清糖链如何参与作用，即以何种方式与其它分子相互作用？要解决这些问题就必须在合成和结构分析的方法学上获得突破，为糖的生物学功能研究提供充足的材料和强有力的技术平台，使后者能在细胞水平上逐个研究糖链的功能，阐明糖链对细胞基本生命活动的调控机制；与此同时，分子生物学和生物化学的技术（如酶、抗体等）也要用来解决化学问题，所以它是一种交叉学科。例如，20 世纪 80 年代开始，欧洲糖化学家贝克尔 （V.Boeckel）等合成了大量肝素寡糖的类似物。通过活性研究，最终阐明了肝素抗凝血的机理。肝素是临床上广泛使用的具有多种疗效的化合物。但由于其结构复杂（硫酸化多糖），在体内有很多副作用。如它有抗凝血功能，但同时易引起大出血。V.贝克尔等找到了肝素抗凝血功能是由其中含量较少的一个五糖片断引起的，这个五糖与抗凝血因子Ⅲ有很强的结合力。由此，他们合成出了只具有抗凝血作用而不会引起大出血或其他副作用的化合物，



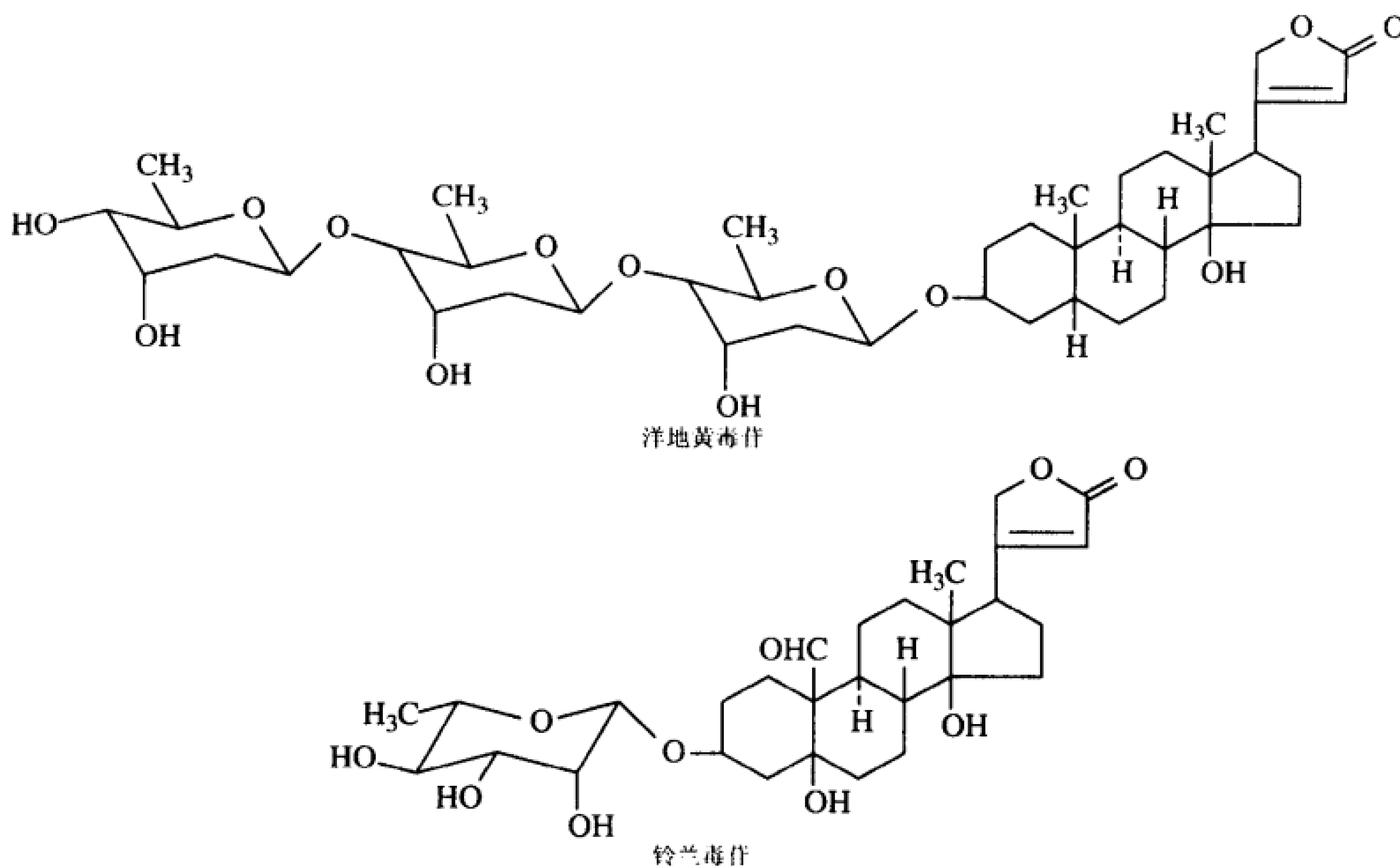

抗凝血肝素五糖

又如，二十世纪 90 年代开始，美国华裔生物有机化学家翁启惠（C-H Wong）等利用化学和酶法合成了数以百计的 $Sle^x$ 四糖类似物。通过活性研究，最后阐明了 $Sle^x$ 与蛋白 Selectin 的结合位点，从而有可能发展出与 Selectin 强烈结合的化合物，以用作抗炎和抗肿瘤转移的药物。

2001 年，人类基因组计划已顺利完成，在进入所谓的“后基因组时代”后，对糖的研究更显重要。因为人类基因组中只有约 3 万个基因，这 3 万个基因本身所携带的信息又是如何构成人体这样一个异常复杂的动态系统的呢？糖缀合物（包括糖蛋白、糖脂及蛋白聚糖）的糖链大多存在于细胞表面和细胞分泌的蛋白上，正是与细胞通讯、信号传递密切相关。因此，由基因间接控制的糖类分子在人类的生命活动中也应该有着举足轻重的

意义。为此，有人甚至提出了“功能糖组学”（Functional Glycomics）的概念。欧洲、美、日等国都十分重视并着手进行有关工作，但是对于糖这样一个复杂的重要目标，仅用生物学手段无法给出其中结构与功能问题的最终答案，而必须联用化学手段。因此“化学糖生物学”成了一个新兴的前沿交叉研究领域。

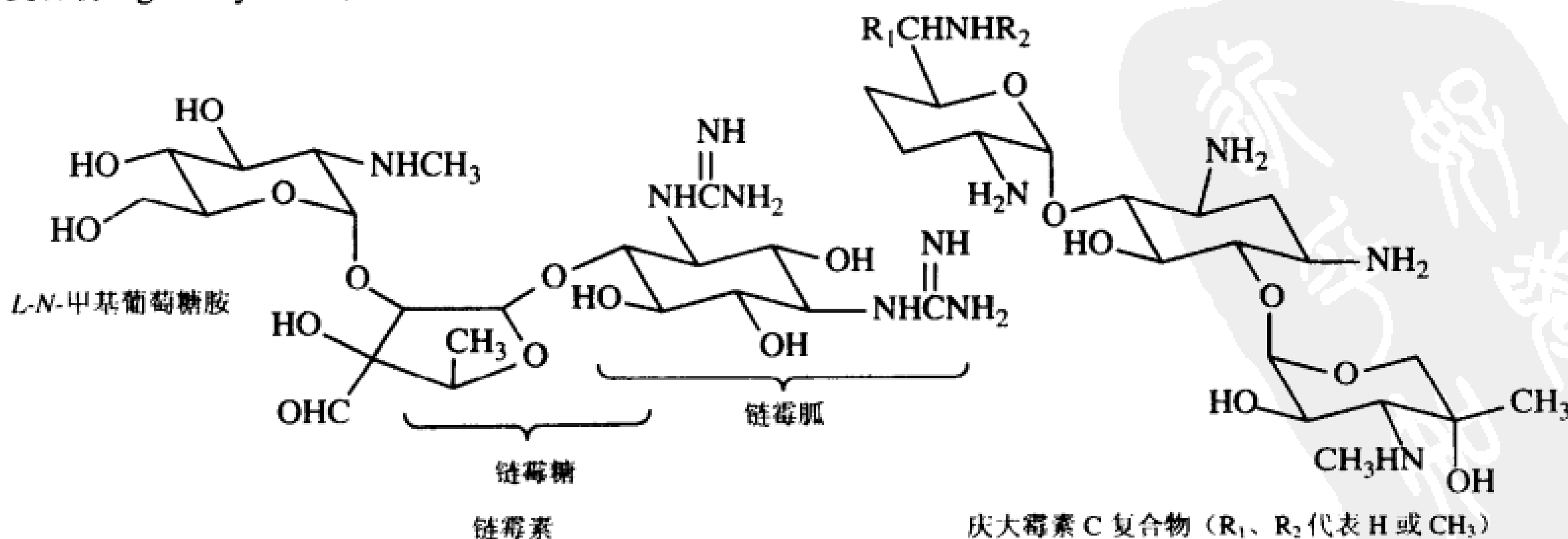
糖类药物一直是人类最重要的药物之一。早在公元前 1600 年，古埃及人就记载了强心苷的使用（小剂量有强心作用，能使心肌的收缩作用加强，脉搏加速；大剂量能使心脏中毒而停止跳动）。根据来源，强心苷包括多种类型，主要品种有洋地黄毒苷、地高辛、毛花苷 C、毒毛花苷 K 和铃兰毒苷等。它们的结构中除甾体（见第十九章第三节）外都连有单糖或寡糖，如洋地黄毒苷和铃兰毒苷的结构如下：




洋地黄毒苷

铃兰毒苷

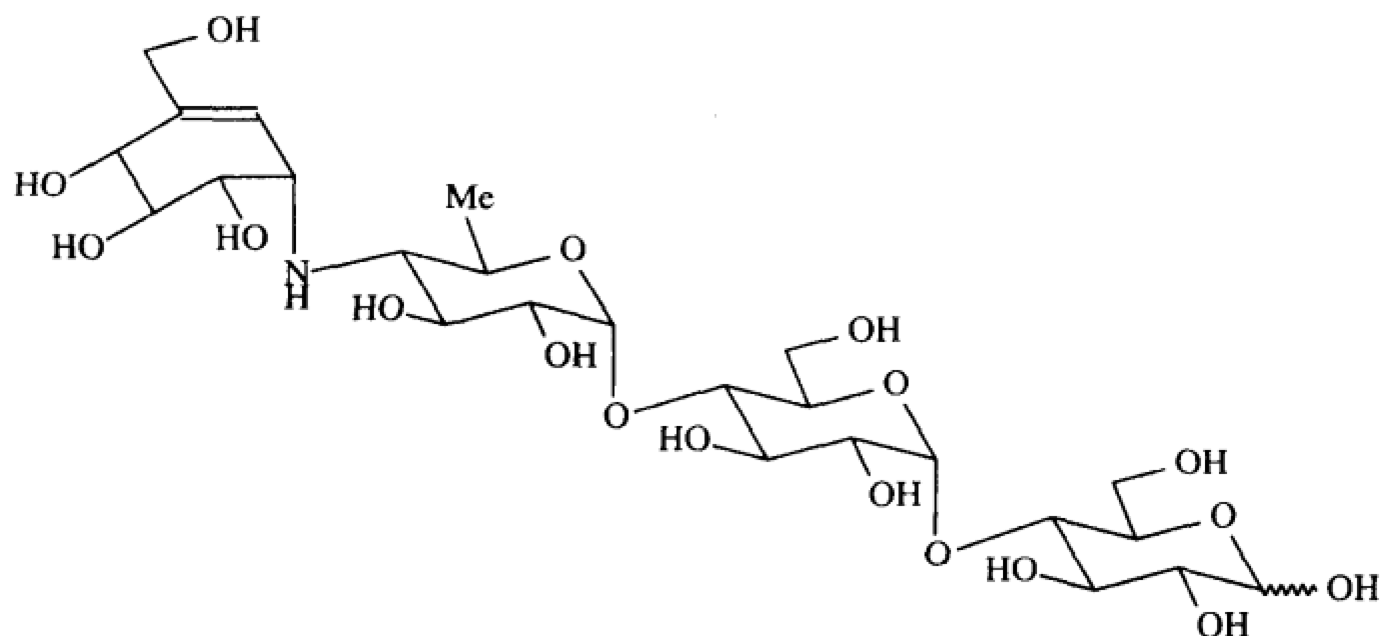
现在使用的糖类化合物药物已超过 500 个，包括各种抗生素、核苷、多糖和糖脂等。例如，前面提到的洋地黄毒甙是甾体糖苷；肝素是一个含氨基、硫酸盐和羧基的多糖。氨基糖苷类抗生素是一大类含糖的抗生素，其中的糖既可以以糖苷键与非糖部分连接，又可在糖之间相互连接，如链霉素（streptomycin）、庆大霉素 C 复合物（gentamycin）等。




链霉素

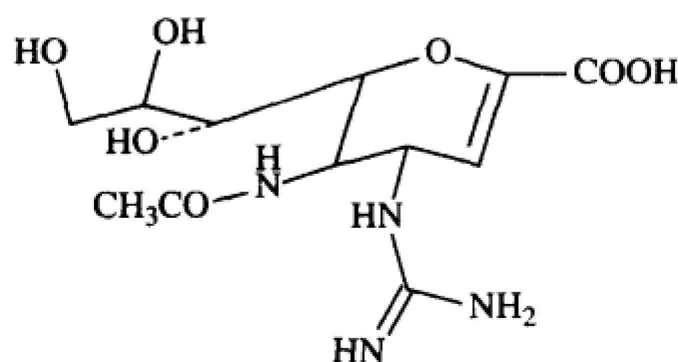
庆大霉素 C 复合物（$R_1$、$R_2$ 代表 H 或 $CH_3$）

近年来发展的糖类药物，都是在近年糖生物学成就的基础上，针对糖链参与的疾病过程而开发出来的。例如，治疗糖尿病的新药“拜糖平（Acarbose）”是酶水解多糖（淀粉）时过渡态的结构类似物，它可以抑制淀粉水解酶的活性以阻止进食后血糖的升高。




拜糖平

又如，GG-167 是唾液酸的类似物，其可阻止流感病毒对人体细胞表面唾液酸的结合、进而侵入细胞，因而可作为抗流感药物。




GG-167

我国很多传统中药的重要成份多数与糖有关。糖类药物的研究和发展也为中医中药的研究和开发提供了极好的机遇。

（张佩瑛）

# 第十八章
# 18 核酸和辅酶化学（简介）

核酸（nucleic acid）是与人类生命活动，尤其与遗传密切相关的生物大分子。天然存在的核酸有两类，一类是脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA），存在于细胞核和线粒体内，能携带遗传信息，决定细胞和个体的基因型（genotype）；另一类是核糖核酸（ribonucleic acid, RNA），存在于细胞质（90%）和细胞核内（10%），可参与细胞内 DNA 遗传信息的表达，即蛋白质的生物合成。

核酸是由瑞士外科医生米歇尔（F. Miescher）于 1868 年从绷带的浓细胞核中分离得到的，最初的名称是“核素”（nuclein），但实际上是核蛋白。1889 年奥特曼（R. Altmann）得到了第一个不含蛋白质的核素，并命名为核酸，因为它是酸性物质。但当时对其功能并未认识。1944 年，埃佛雷（O. Avery）利用致病肺炎球菌中提取的 DNA，使另一种非致病性的肺炎球菌的遗传性发生改变，成为致病菌，从而证实了 DNA 是遗传的物质基础。此后的大量实验证实，生物体的生长、繁殖、变异和转化等生命现象，都与核酸有关。1953 年沃森（J.Watson）和克里克（F.Crick）提出了 DNA 的双螺旋结构模型，从而揭示了生物界遗传性状得以世代相传的分子奥秘。

蛋白质的生物合成受核酸控制，遗传学中长期使用的“基因”一词，就是指 DNA 分子中某一区段，它可以经过复制遗传给子代；也可以经转录和翻译，保证支持生命活动的各种蛋白质在细胞内的有序合成。因此，“基因表达调控”、“基因重组与基因工程”、“基因诊断与基因治疗”以及“人类基因组计划”都成为近代分子生物学的研究关注热点。

为了今后对核酸的深入学习和了解，本章着重介绍核酸的分子结构、组成和理化性质，并对它们的生物功能作一简介。本章同时简介辅酶的化学。

## 第一节 核 酸

### 一、分 类

如前所述，根据核酸中所含戊糖的种类（核糖或 2′-脱氧核糖），核酸可分为 DNA 和 RNA 两类。根据 RNA 在蛋白质合成中所起的作用，其又可分为三类（主要的）：

**1. 核蛋白体 RNA**（ribosomal RNA, rRNA），也称为核糖体 RNA，是核蛋白体的组成成分。

核蛋白体是蛋白质合成时的场所，参与蛋白质合成的各种成分都必须在核蛋白体上将氨基酸按特定顺序装配。

**2. 信使 RNA**（messenger RNA, mRNA），其功能是把细胞核内 DNA 的遗传信息，抄录并转送至细胞质中，并翻译成蛋白质中氨基酸的排列顺序，是蛋白质合成的直接模板。

**3. 转运 RNA**（transfer RNA, tRNA），其功能是在蛋白质合成中作为氨基酸的载体，并将氨基酸转交给 mRNA。

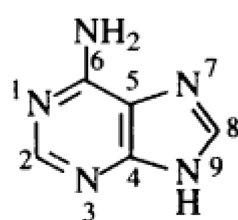
## 二、化学组成

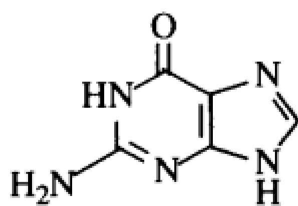
核酸的基本组成单元是核苷酸。核苷酸经水解可释放出等摩尔量的含氮碱基（简称碱基）、戊糖和磷酸。

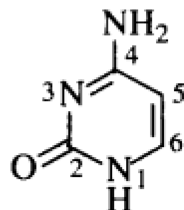
**（一）碱基**

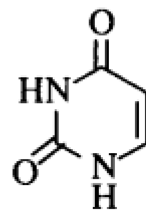
构成核苷酸的碱基主要有五种，分属嘌呤和嘧啶两类含氮杂环。嘌呤类的有腺嘌呤（adenine, A）和鸟嘌呤（guanine, G），它们在 DNA 和 RNA 中均存在；嘧啶类的有胞嘧啶（cytosine, C）、胸腺嘧啶（thymine, T）和尿嘧啶（uracil, U）。胞嘧啶在 DNA 和 RNA 中均存在；胸腺嘧啶仅存在于 DNA 中；尿嘧啶仅存在于 RNA 中。

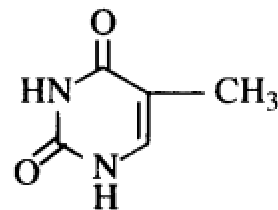
上述五种碱基在结构中可存在酮式-烯醇式或氨基-亚氨基的互变异构，但体内或中性和酸性介质中存在的形式如下：


腺嘌呤（A）


鸟嘌呤（G）


胞嘧啶（C）


尿嘧啶（U）


胸腺嘧啶（T）

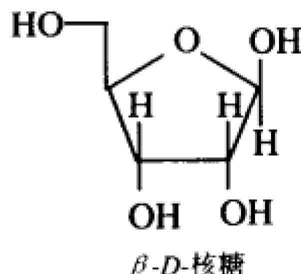
即酮式-烯醇式的互变异构中,以酮式为主；氨基-亚氨基的互变异构中，以氨基为主。

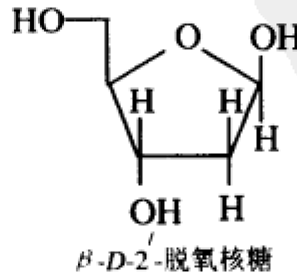
> 练习题 18.1　请写出尿嘧啶和腺嘌呤的烯醇式和亚氨基的结构形式。

嘌呤和嘧啶环中均有共轭双键，因此，对波长 260nm 左右的紫外光有较强吸收。此物理性质可用于核酸各组分的定量和定性分析。不同碱基的吸收波长稍有差异。

**（二）戊糖**

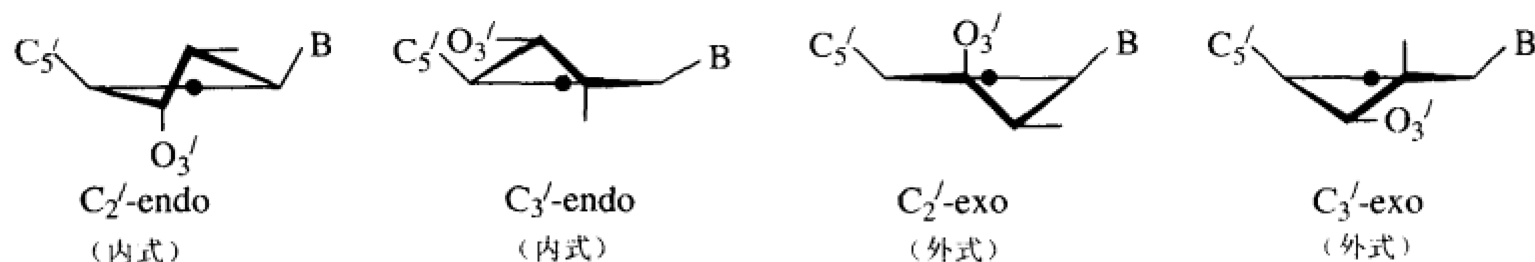
核酸中的戊糖是 *β-D-*核糖（RNA 中）和 *β-D-*2′-脱氧核糖（DNA 中）。为区别碱基中碳原子的编号，戊糖中的碳原子标以 1′、2′……等。


*β-D-*核糖


*β-D-*2′-脱氧核糖

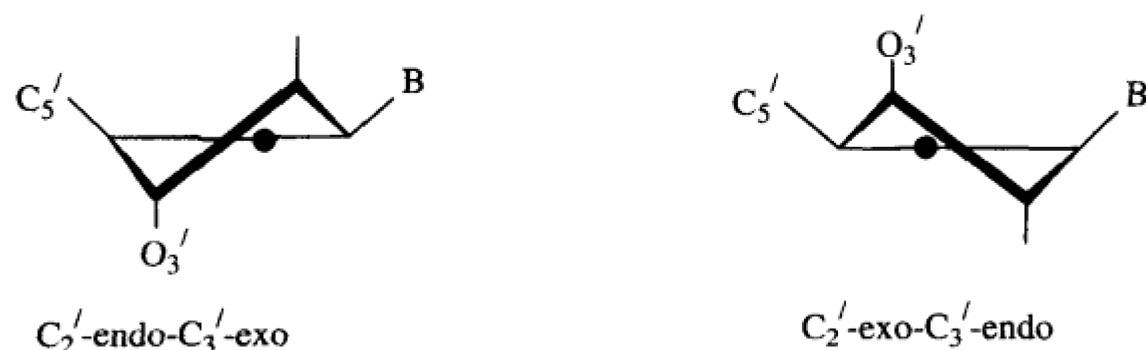
为了减少取代基间非键相互作用，戊糖的呋喃糖环不是平面，而是折叠的。折叠情况由$C_2'$和$C_3'$相对于$C_1'$-$O_4'$-$C_4'$构成的平面的情况而定。通常可采用两种优势构象，即信封式（envelope）和扭转式（twist），简称为E式和T式。

1．信封式折叠




在信封式折叠中，$C_2'$和$C_3'$可分别处于$C_1'$-$O_4'$-$C_4'$构成的平面的两侧。当处于与$C_5'$和碱基同侧时，称为内式（endo）；处于异侧时，称为外式（exo）。

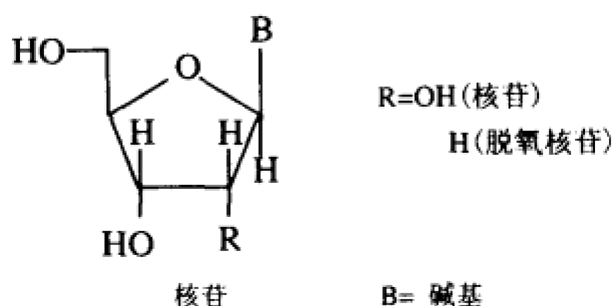
2．扭转式折叠　扭转式也可称为半椅式。它是$C_2'$或$C_3'$同时偏离$C_1'$-$O_4'$-$C_4'$构成的平面，而且是偏离方向相反时的构象，如下所示：




上述构象都是极限的形式，实际上中间还有很多构象。在溶液中它们可以处于快速平衡中。

**（三）核苷**

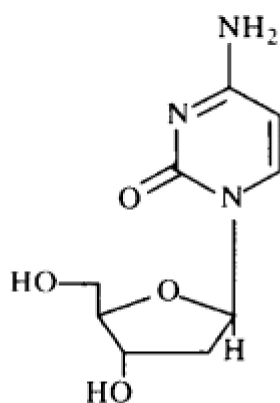
核苷（nucleoside）是指由戊糖（核糖或2'-脱氧核糖）$C_1$位的β-半缩醛羟基与嘌呤类碱基的$N_9$或嘧啶类碱基的$N_1$上的氢原子脱水而成的氮苷。核苷中包括腺嘌呤核苷、鸟嘌呤核苷、胞嘧啶核苷和尿嘧啶核苷；脱氧核苷中是前三种核苷的脱氧产物及胸腺嘧啶脱氧核苷。



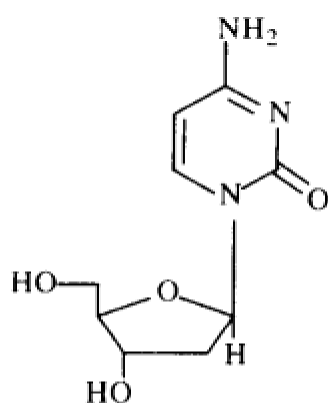

它们的英文名称分别为：腺嘌呤核苷 adenosine；鸟嘌呤核苷 guanosine；胞嘧啶核苷 cytidine；尿嘧啶核苷 uridine 腺嘌呤脱氧核苷 deoxyadenosine；鸟嘌呤脱氧核苷 deoxyguanosine；胞嘧啶脱氧核苷 deoxycytidine 和胸腺嘧啶脱氧核苷 thymidine。

核苷中的碱基平面几乎垂直于糖环，并接近于平分$O_4'$-$C_1'$-$C_2'$夹角，因而使碱基有两种旋转方式。一种是较小的嘧啶环中的H-6或嘌呤环中的H-8在糖环的上方，称为anti（反式）-构象；另一种是较大的嘧啶环中的O-2或嘌呤环中的$N_3$处于糖环上方的，称为Syn-（同式）

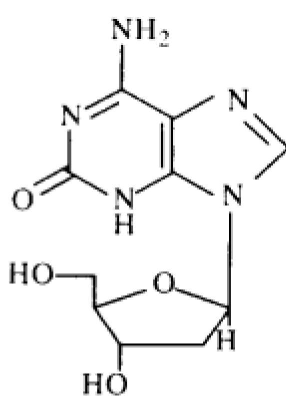
构象。



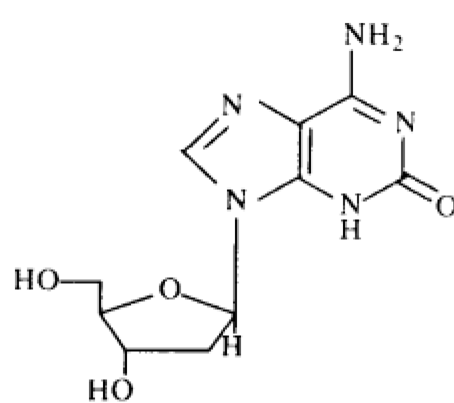
Syn-脱氧胞苷



anti-脱氧胞苷



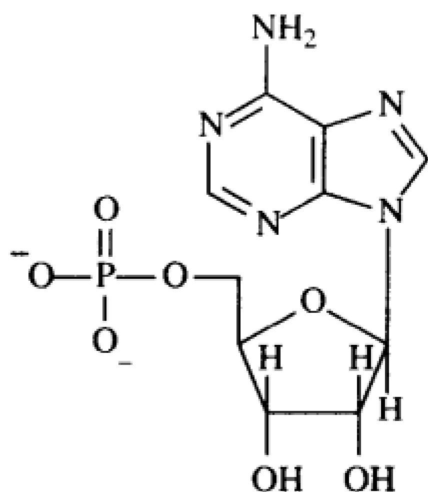
Syn-脱氧鸟苷



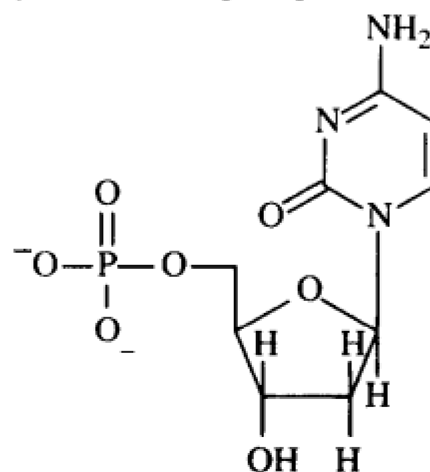
anti-脱氧鸟苷

**（四）核苷酸**

核苷酸（nucleotide）是指核苷分子中核糖或脱氧核糖的 3′或 5′位的羟基与磷酸生成酯后的产物。生物体内的核苷酸主要是 5′-磷酸酯。核苷酸的命名要包括磷酸在戊糖上的位置。例如，腺苷酸（adenylic acid）是由腺苷核糖的 $C_5'$羟基形成磷酸酯，因此又称腺苷-5′-磷酸（adenosine-5′-phosphate）或单磷酸腺苷（adenosine monophosphate AMP）；脱氧胞苷酸（deoxycytidylic acid）又称为脱氧胞苷-5′-磷酸或单磷酸脱氧胞苷（deoxycytidine monophosphate dCMP）。

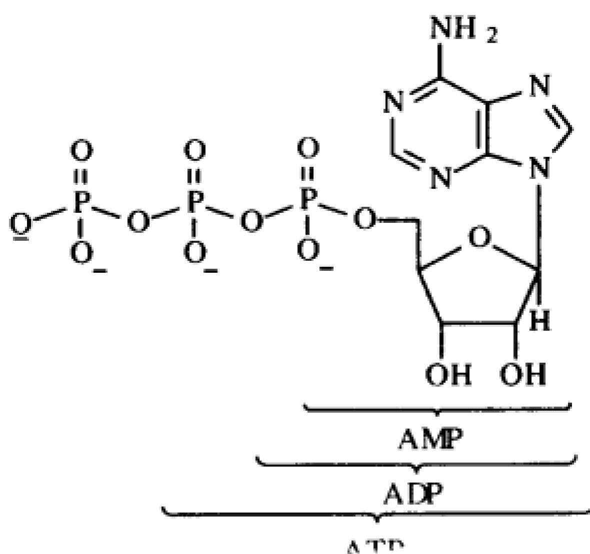


腺苷酸（adenylic acid）



脱氧胞苷酸（deoxycytidylic acid）

核苷酸的磷酸还可进一步与一分子或两分子磷酸成酸酐，如腺苷酸可形成二磷酸腺苷（ADP）和三磷酸腺苷（ATP）。

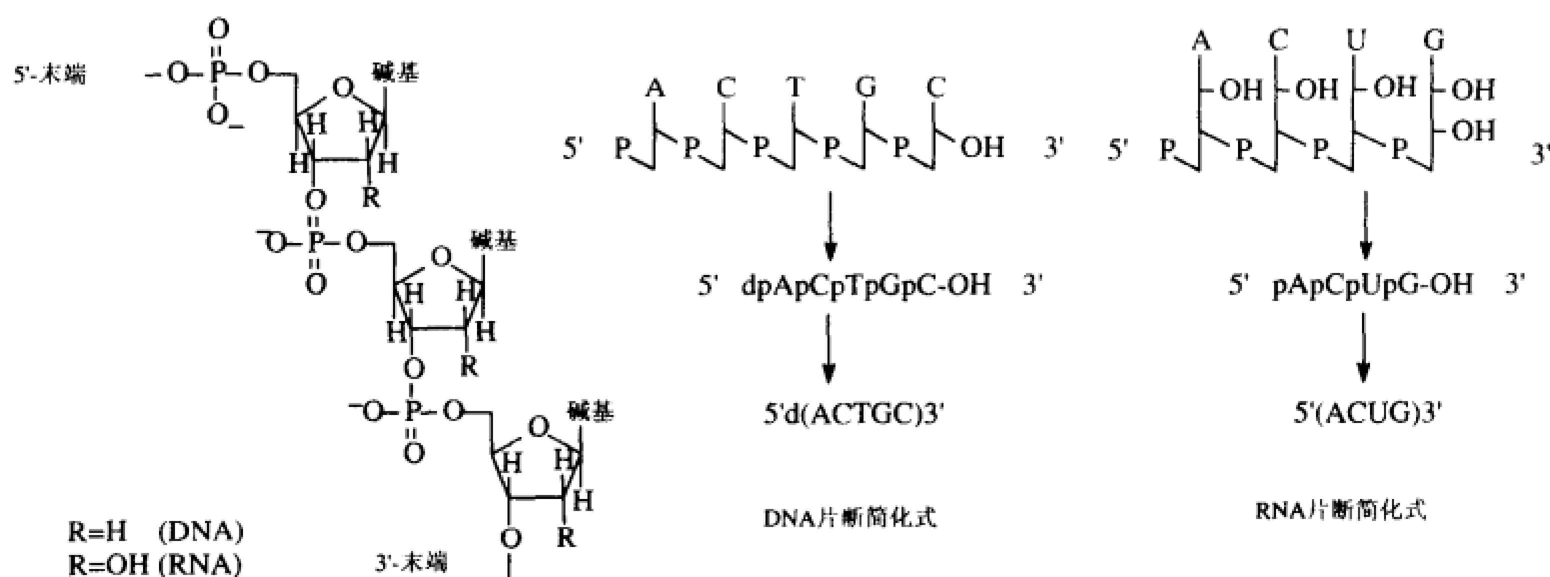





练习题 18.2 请写出2′-去氧胞苷酸-3′-单磷酸的结构

**（五）核酸**

由2个以上的核苷酸，通过3′,5′-磷酸二酯键连接起来的人工合成片断常称为寡核苷酸。天然界由多个核苷酸构成的3′,5′-磷酸二酯，称为多核苷酸，核酸即为高分子量的多核苷酸。核酸分子中各种核苷酸的排列顺序称为核酸的一级结构。它们是由前一个核苷酸的3′-OH与下一个核苷酸的5′位磷酸之间形成3′,5′-磷酸二酯键，从而构成一个没有分支的线性大分子。例如，DNA和RNA单链的结构可用以下结构式及其简化形式表示：




书写核酸的结构时，习惯上从5′到3′。在它们的简化形式中，P代表磷酸酯。在核酸中，核糖（脱氧核糖）和磷酸共同构成骨架结构，但不参与信息的贮存和表达。DNA和RNA对遗传信息的携带和传递是依靠核苷酸中的碱基排列顺序变化而实现的。

1. DNA的空间结构　1953年，沃森和克里克两人提出了著名的DNA双螺旋（double helix）结构模型，这是DNA的二级结构，也是DNA作为遗传物质的分子结构基础。

根据该模型设想的DNA分子由两条核苷酸链组成。它们沿着一个共同的轴心以反平行走向（一条链的走向是5′→3′；另一条的走向是3′→5′），盘旋成右手双螺旋结构（如上图18-1所示）。亲水的脱氧核糖基和磷酸基位于双螺旋的外侧；碱基朝向内侧。两条链的碱基之间有氢键结合成对（如上图18-2所示）。配对的碱基始终是腺嘌呤（A）与胸腺嘧啶（T）之间形成两个氢键（A═T）；鸟嘌呤（G）与胞嘧啶（C）之间形成三个氢键（G≡C），此称为碱基互补规律或碱基配对规律。双螺旋结构在横向上的稳定就是靠两条链间互补碱基的氢键维系。在纵向方面的稳定则靠碱基平面间的疏水性堆积力维持（由于碱基近似地垂直于糖环，在DNA中，碱基平面是相互堆积的）。

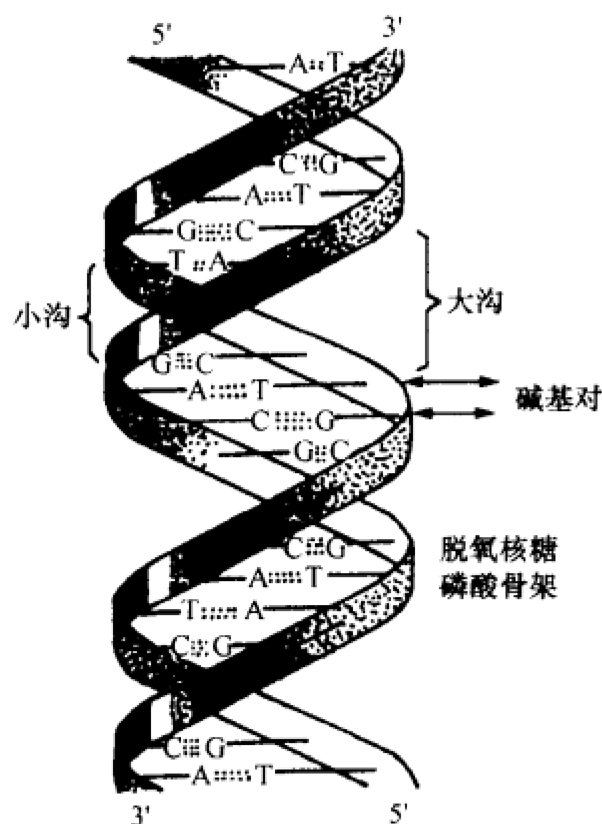



图 18-1 DNA 双螺旋结构示意图

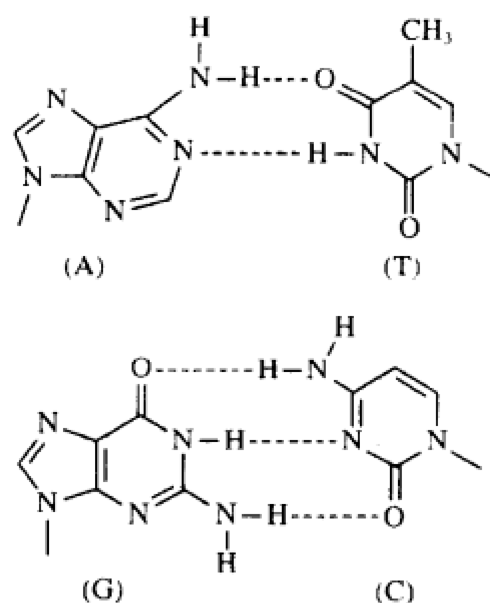



图 18-2 配对碱基间氢键示意图

练习题 18.3 已知海鳖中的 DNA 含有 28.7%的腺嘌呤和 21.3%的胞嘧啶，试问其鸟嘌呤的含量约为多少?

从外观看，DNA 的双螺旋分子中存在一个大沟(major groove)和一个小沟(minor groove)。目前认为这些沟状结构与蛋白质和 DNA 间的识别有关。在以核酸作为作用靶的药物研究中，沟区结合是研究的一个方面。目前认为，很多蛋白与 DNA 的特异性结合是通过 DNA 大沟区作用；而药物小分子多数在小沟区作用。大小沟区在电势能、氢键特征、立体效应和水合作用方面都有很大不同。

## 阐明 DNA 分子双螺旋结构的历史人物

1953 年 4 月 5 日出版的一期美国《自然》杂志同时刊登了两篇论文，一篇是维尔金斯（M Wilkins）和富兰克林（R Franklin 女）关于 DNA 结晶的 X 线衍射研究的论文；一篇是沃森和克里克关于 DNA 分子双螺旋结构模型的论文。这四位科学家中，富兰克林因患癌症于 1958 年逝世（1920~1958），其中三人在论文发表九年后共同荣获 1962 年生理学或医学诺贝尔奖。

令人注目的是，这一被称为分子生物学基石的发现全过程为时仅为 18 个月，提出这个模型的沃森仅 25 岁，其他人也只有 37 岁（克里克、维尔金斯）和 33 岁（富兰克林）。而且，其中两位学者克里克和维尔金斯竟是物理学家。在从事 DNA 结构研究之前，他们都是名不见经传，默默无闻的青年科学工作者。

20 世纪 30 年代起出现了一股物理学家研究生物现象的热潮。例如，物理学家、量子论的先驱者玻尔（N Bohr,1865~1962）和物理学家薛定谔（E Schrödinger, 1887~1961）分别在 1932 年和 1945 年出版了题为《生命是什么？》的专著，他们都是试图从物理学家的眼光回答生物学的中心问题。这两本书曾影响了一批物理学家，其中就有维尔金斯和克里克；同时也影响了一批生物学家，引导他们去研究基因的本质，其中就有沃森。

**维尔金斯**：英国人，1938 年英国剑桥大学物理学学士，1940 年获物理学哲学博士。第二次世界大战爆发后，他从事雷达阴极管屏幕的改进研究和原子弹的放射性铀的质谱分析。战后，他一方面受社会舆论谴责原子弹的影响，对物理学的研究失去兴趣；另一方面读了薛定谔的《生命是什么？》一书，被书中所论述的关于控制生命过程的高度复合性的分子结构的观念所吸引，于是改变了研究方向，并参加了当时由伦敦大学国王学院新组建的医学科学院生物物理学研究室的工作，并在该研究室发现了 DNA 凝胶产生的蜘蛛网丝那样细细的、几乎是看不见的 DNA 纤维。他认为，这种纤维既然如此完美和大小一致，其分子排列一定是有规则的，因此开始了对 DNA 的 X 线衍射的研究，并得出了 DNA 是一个非常长的分子链，是排成双螺旋的结论。

**克里克**：英国人，1937 年毕业于伦敦的大学学院物理系。1939 年因世界大战中断了博士学位的学业。战时他在美国海军部科学研究室工作。战后留在海军部准备从事粒子物理学的研究。这时（1946 年）他读到了薛定谔的《生命是什么？》一书，书中提到的"生物现象可能导致新的生理学定律的发现"的前景，对他具有极大诱惑力，于是打算改变研究方向，从事生物学课题的探索。

1949 年他参加了英国医学科学研究院分子生物学研究室的工作，进行血红蛋白 x 线衍射的研究，即此时的他还没有直接进行 DNA 的研究，直至美国年轻的生物学者沃森来到了克里克所在的实验室，才开始了两人的协作研究。

**沃森**：美国人，1947 年获芝加哥大学动物学学士学位。在大学期间就研读过薛定谔的《生命是什么？》一书。他后来曾说过："这本书使他走向基因秘密的发现"。1950 年在印第安纳大学获动物学哲学博士学位。

1951 年 5 月，沃森与维尔金斯第一次相会于一个生物学的学术讨论会，并听了维尔金斯关于 DNA 的 X 线衍射分析的报告，第一次看到了 DNA 结晶的衍射照片，从而引起他对核酸结构的兴趣。

1951 年 10 月，沃森正式进入了克里克所在的分子生物学研究室，并对克里克的科学思想敏锐和能吸引其他年轻科学家的特点给予高度评价（但克里森当时还是学生，1954 年才获得博士学位）。与此同时，克里克也被沃森所吸引。共同的兴趣使两人抛掉了对血红蛋白的研究任务，开始了对 DNA 结构的研究工作。

2. RNA 的空间结构　RNA 通常以单链形式存在，但也可以有局部的二级或三级结构。RNA 分子比 DNA 分子小得多，小的仅有数十个核苷酸；大的由数千个核苷酸组成。RNA 的种类较 DNA 多，它们的结构也不相同，现将 mRNA 和 tRNA 的结构简介如下：

（1）mRNA：在细胞核内合成的 RNA 的初级产物比成熟的 RNA 大得多。前者称为不均一核 RNA（heterogeneous nuclear RNA, hn RNA），它在细胞核内存在时间很短，经过剪接成为成熟的 mRNA，并移位到细胞质中。在真核生物中，成熟的 RNA 由编码区和非编码区构成（如图 18-3 所示）。

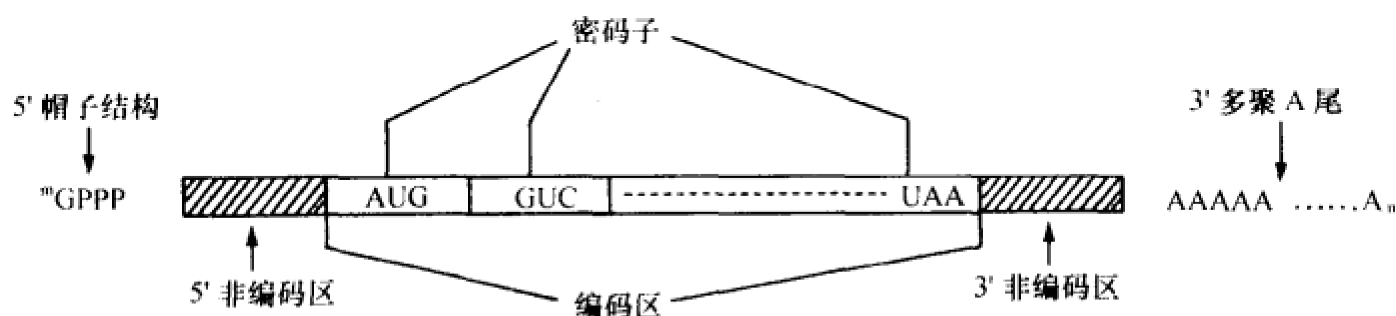
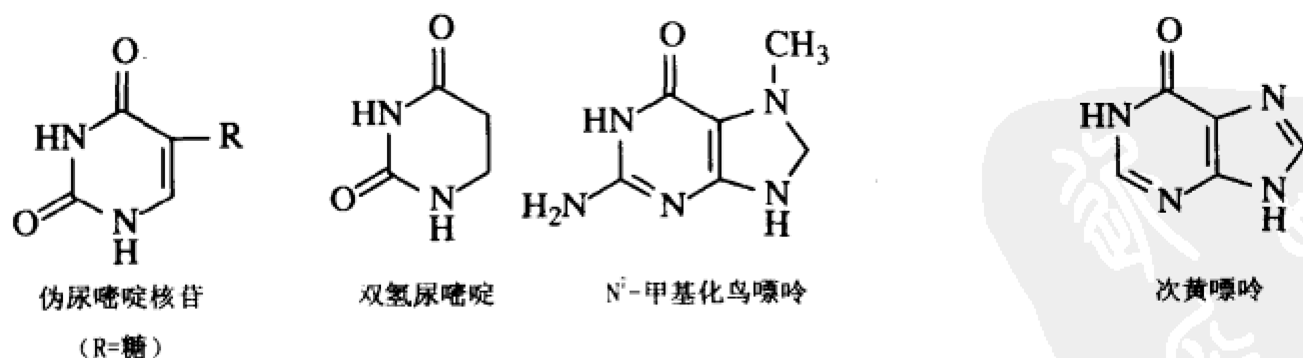



**图 18-3 真核生物中成熟 mRNA 的结构特点**

在编码区每 3 个核苷酸为一组，决定肽链上某一个氨基酸，称为三联体密码（triplet code）。在 5′-端均在转录 DNA 的信息后加上了一个 7-甲基鸟苷，同时在第一个核苷酸的 $C_2'$ 位也是甲基化的。这种 $^{m}$GPPP 结构称为帽子结构（或称帽子序列）。帽子结构在 mRNA 作为模板翻译成蛋白质过程中具有促进核蛋白体与 mRNA 的结合、加速翻译起始速度的作用，并可增强 mRNA 的稳定性。在 3′-末端，大多数有一段长短不一的多聚腺苷酸（poly A）结构，称为多聚 A 尾，一般由数十个至一百几十个腺苷酸连接而成。随着 mRNA 存在时间延续，此段聚 A 尾也会慢慢变短。此段结构与控制蛋白质的合成无关系。因此认为，可能与 mRNA 从核内向胞质的转位及 mRNA 的稳定性有关。在原核生物的 mRNA 中未发现有这种特殊结构。

（2）tRNA：tRNA 是细胞内分子量最小的一类核酸，约有 70~90 个核苷酸组成。 tRNA 分子中有 10%~20%的稀有碱基（rare base），它们是指除 A、G、T、C 和 U 之外的其它一些碱基，如双氢尿嘧啶、伪尿嘧啶（pseudouri -dine）、次黄嘌呤（inosine）和甲基化嘌呤（$^{m}$G、$^{m}$A）等。在伪尿嘧啶核苷中，是碱基的 C-5 位与糖环的 $C_{1'}$ 成 C—C 苷键。




在 tRNA 中存在着一些碱基能局部互补配对的区域，可形成局部双链，进而形成一种茎状结构或称发夹结构，中间不能配对的部分则突出形成环状。这种茎环结构的存在，使 tRNA 具有了类似三叶草形的二级结构（如图 18-4a 所示）。位于左右两侧的环状结构根据其含有的稀有碱基为特征，分别称为 DHU 环和 $T_\psi$环；位于下方的环称为反密码环，环中间的 3 个碱

基称为反密码子(anticoden)，与 mRNA 上相应的三联体密码子可形成碱基互补。不同的 tRNA 按照其转运的氨基酸的不同，有不同的反密码子。不同的 tRNA 有共同的三级结构，它们呈倒 *L* 型（图 18-4b），在这种结构中，原来在二级结构相距较远的 $T_\varphi$环和 DHU 环在这里相距很近。

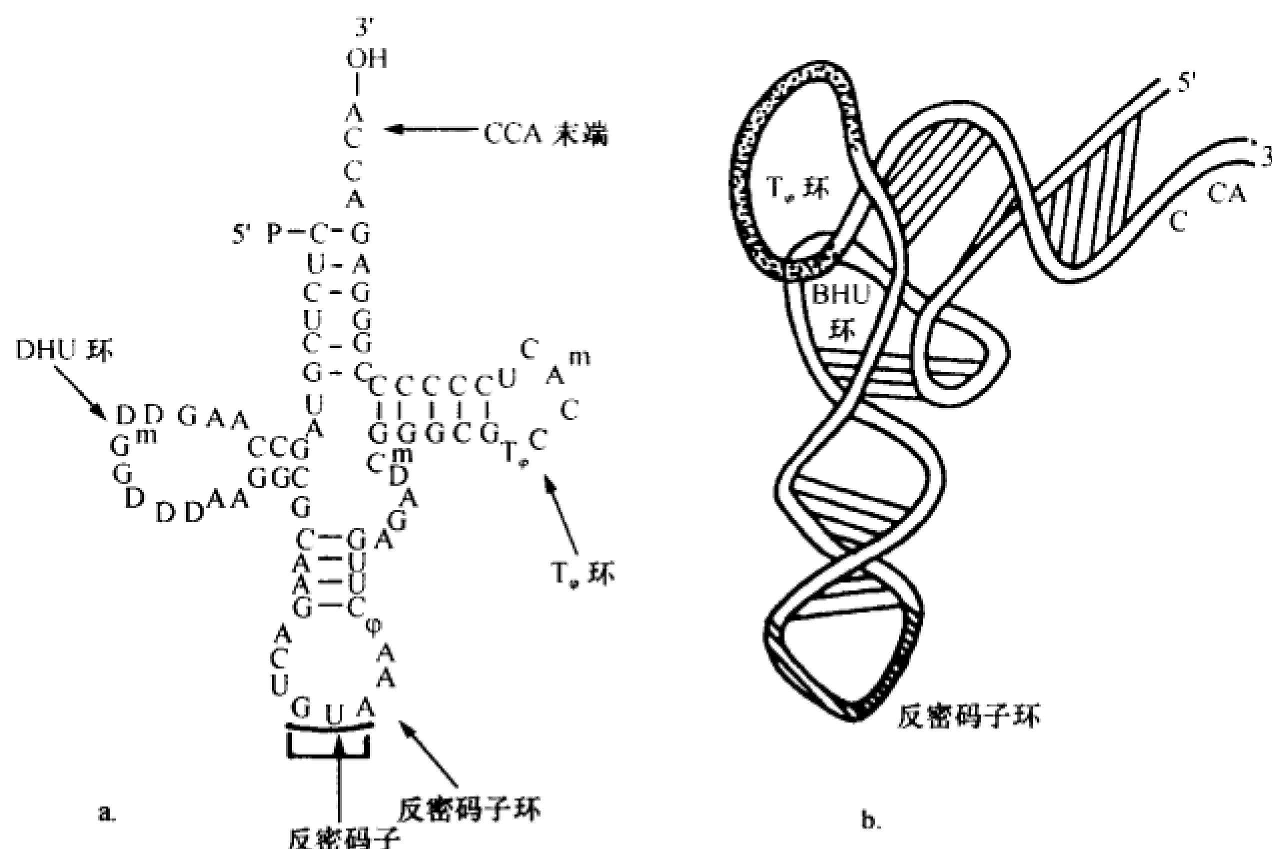



**图 18-4**

a. 酵母 tRNA 的一级和二级结构；b. t-RNA 的三级结构

最后需提到的是，所有 tRNA 的 3'-末端均有相同的 CCA-OH 结构，t-RNA 所转运的氨基酸就连在此末端上。

## 三、理化性质

**(一) 物理性质**

DNA 为白色纤维状固体，RNA 为白色粉末。两者均微溶于水，但因有酸性而易溶于稀碱溶液中。在乙醇、乙醚、氯仿等有机溶剂中，均难溶。

在介绍碱基时已提到，由于碱基存在共轭结构，故在 260nm 左右有较强的紫外吸收。DNA 是线性高分子，故粘度极大；RNA 分子量较小，粘度也小得多。

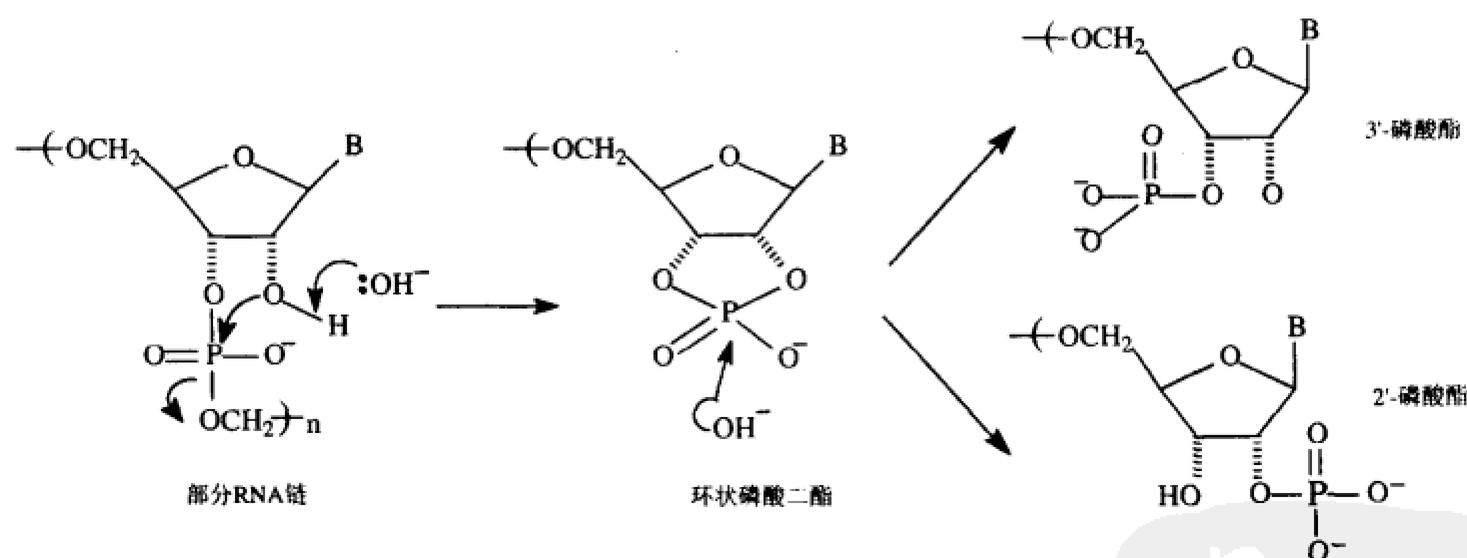
**(二) 酸碱性**

核酸是两性分子，既有碱基部分；又有磷酸二酯部分的游离磷酸根，但碱基的碱性较弱。对于碱基环外的氨基来说，类似苯胺的情况，氮原子上未共享电子对已离域到环上，降低了碱性，故碱基的碱性主要反映在杂环环内的氮原子上。在生理条件下，核苷和核苷酸的碱基部分是不带电的。

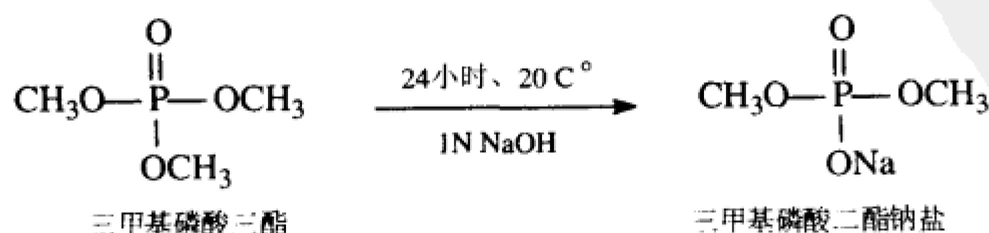
### （三）稳定性

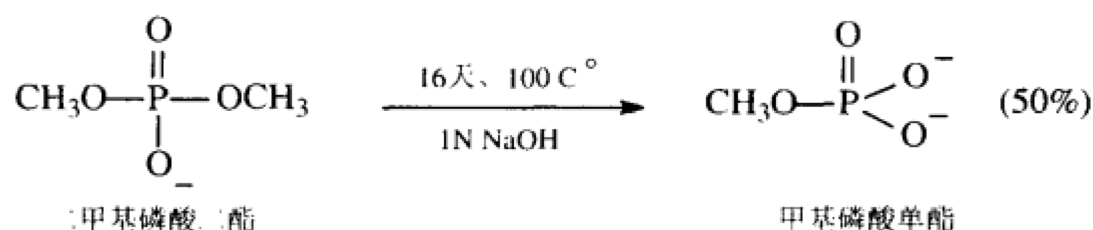
在加热、机械力等理化因素作用下，DNA 分子可由稳定的双螺旋结构松解为无规则的单链结构，此称为 DNA 的变性（denaturation）。变性过程中是断裂了碱基对之间的氢键和碱基平面间的堆积力；磷酸二酯键不受影响，所以变性不影响一级结构。变性的产生可从紫外光谱中的增色效应观察到：DNA 由双链发生解链后，在 260nm 处的吸收会增强；此外，溶液的粘度也下降，沉降速度也增加。当然，变性也会影响 DNA 的生物功能。但 DNA 的变性是可逆的。在适当条件下，两条互补链可重新恢复天然的双螺旋构象，此称为“复性”（renatura -tion）。DNA 的复性速度受温度影响，复性时温度缓慢下降才可使单链重新配对复性。若加热后（变性）将其迅速冷却至 4℃以下，则几乎不可能发生复性。在复性过程中，若将不同的 DNA 单链分子放在同一溶液中，或者将 DNA 单链和 RNA 放在一起，则又可形成双链分子。双链分子的再形成可发生在序列完全互补的核酸之间；也可发生在碱基部分互补的不同 DNA 之间或 DNA 和 RNA 之间，这种现象称为核酸分子的杂交（hybridization）。有关杂交方面的研究在核酸领域中应用很广。

DNA 和 RNA 对碱性水解的敏感性是不同的。DNA 和 RNA 都具有磷酸二酯键的结构，但 DNA 对碱性水溶液的敏感性较 RNA 差。例如，在 1N NaOH 中，100℃加热 1 小时，DNA 没有降解发生；但 RNA 在 1N NaOH 中，室温下，25 分钟后就有 50%降解。这与两者结构差异有关。在 RNA 中，由于核糖 2′-羟基可在碱性条件下形成烷氧负离子，并可向 3′-位磷酸二酯键进行分子内的亲核进攻（向磷-氧双键），形成五元环的环状磷酸二酯，同时离去部分 RNA 片断。环状的磷酸二酯具有环张力，可进一步被 $OH^-$ 水解，生成 2′-和 3′-磷酸酯。



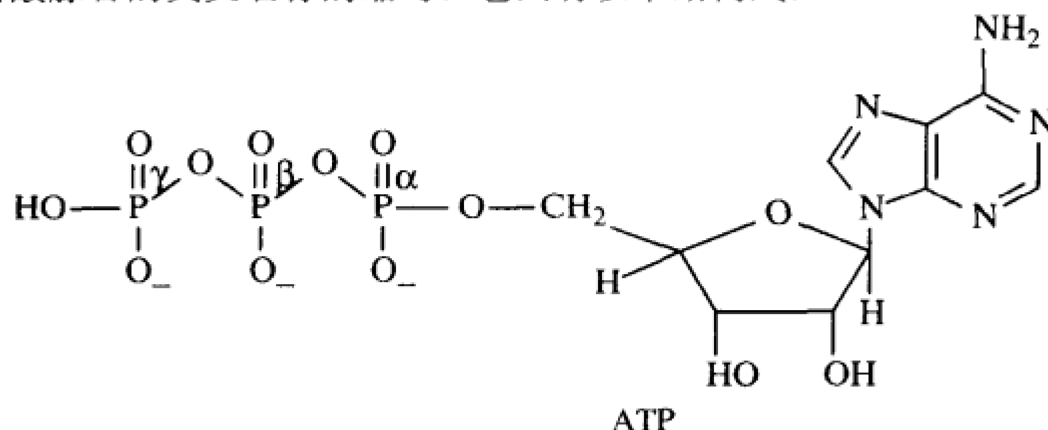

DNA 分子中脱氧核糖 2′-位没有羟基，不会发生分子内的亲核进攻，没有环状磷酸二酯的生成。而一般来说，磷酸二酯对碱的水解是比较惰性的。因此，DNA 在碱性溶液中较稳定。磷酸二酯对碱惰性的原因，是由于进攻试剂 $OH^-$ 与磷酸二酯中的游离磷酸根之间的排斥，使其不易接近磷氧双键。磷酸单酯更难水解；但磷酸三酯很易水解。例如：





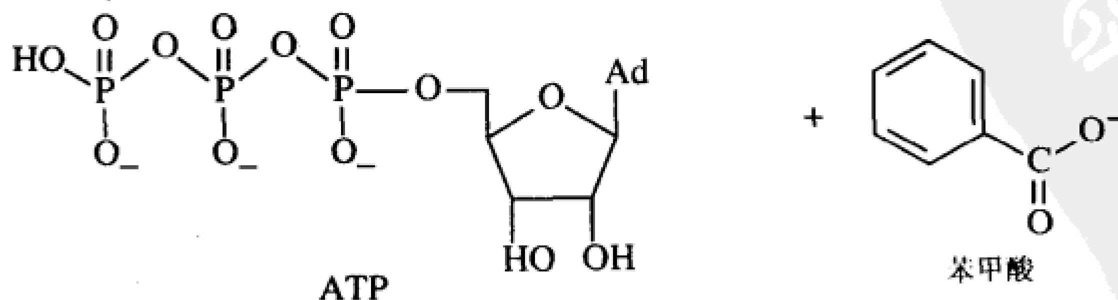

## 四、ATP（三磷酸腺苷）

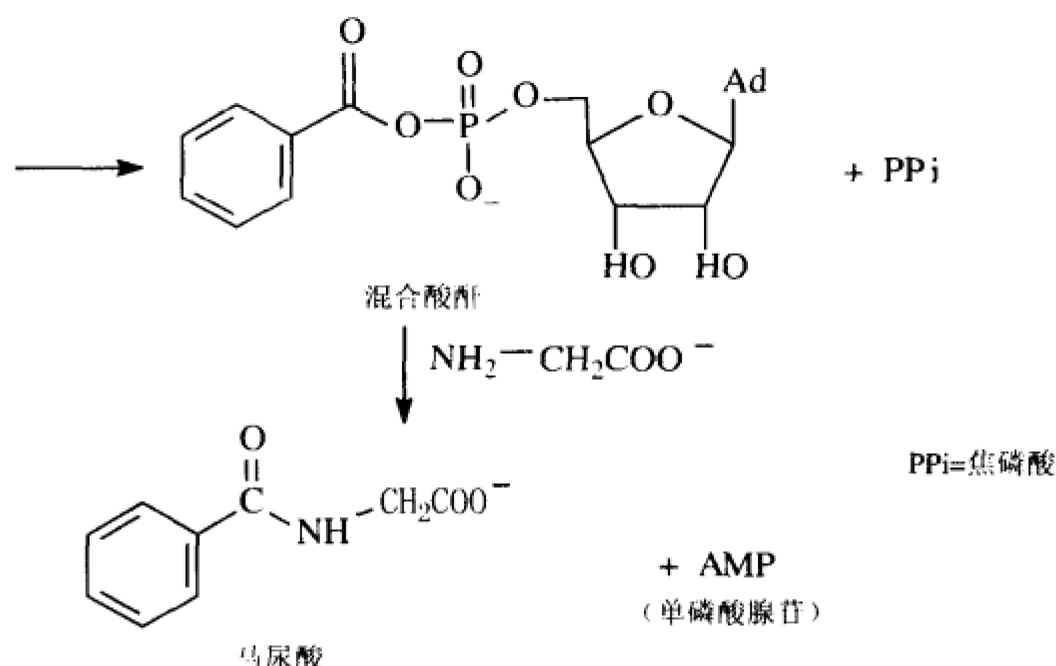
ATP 是三磷酸腺苷的英文名称的缩写。它具有以下结构式：


ATP

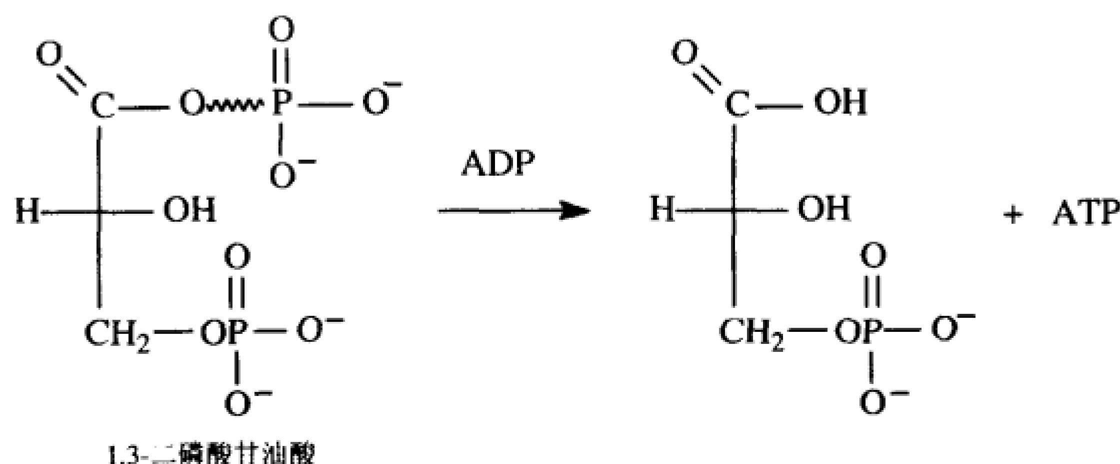
结构式中的腺嘌呤和核糖是用于识别与其相关的酶；真正起作用的是三磷酸酯。在生理条件下，磷酸酯中四个酸性氢中有三个解离，第四个酸性氢 p*K*a 值为 6.5，因此大部分也离子化。在细胞内这种多负离子型体可与镁离子形成 1:1 的配合物。金属离子的存在可作为 ATP 水解和其它亲核反应的催化剂。

ATP 在生物学上的重要性及特色之一是两个末端磷酸酯的水解（及其它亲核取代反应）和伴随着不寻常的能量释放。在标准条件下（pH 7.0），末端两个磷酸酯键水解的 $\Delta G_{水解}$大约是 $-31.2kJ \cdot mol^{-1}$，在细胞内 $\Delta G_{水解}$约为 $-50\ kJ \cdot mol^{-1}$。从生物系统内的化学反应意义上来说，ATP 是一个高能化合物。这个定义是人为规定的：高能化合物是指在生理 pH 条件下，其 $\Delta G_{水解}$超过 $-29.4\ kJ \cdot mol^{-1}$ 或 $\Delta H_{水解}$超过 $-25\ kJ \cdot mol^{-1}$ 的物质。产生高能的键称为高能键，并以符号"~"表示。在 ATP 中具有两个高能键。从化学上讲，高能来自 ATP 中磷酸酯的结构。实际上，它相当于我们学过的酸酐结构。酸酐具有比酯更高的水解（及其它亲核取代反应）活性，这在羧酸衍生物一章已作介绍。因此，ATP 是能量贮库，所释放的能量能提供其它反应的进行。此外，ATP 常通过磷酸化反应，将潜在的能量转移给其它物质，增加后者的活性，这种情况很多，这里先介绍一个简单的例子——苯甲酸在体内的解毒途径。苯甲酸对人体有毒，但可与体内大量存在的甘氨酸，在 ATP 作用下，生成无毒的马尿酸，从尿中排出。反应第一步是苯甲酸根对 ATP 的$\alpha$ 位磷氧键的亲核进攻，得到活性的混合酸酐和焦磷酸，然后，甘氨酸的氨基进攻混合酸酐，给出 N-苯甲酰甘氨酸（马尿酸）。

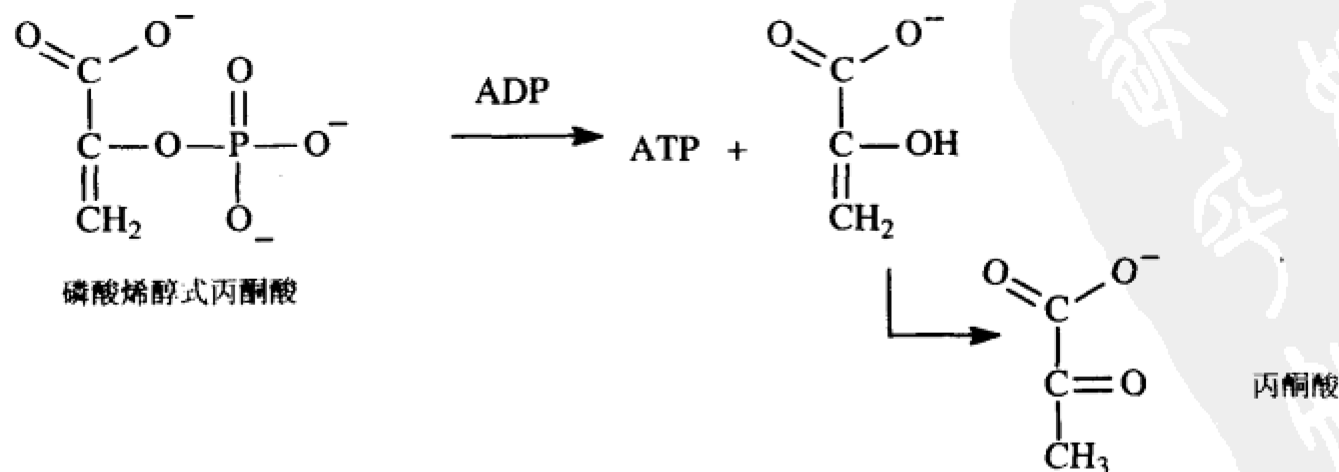





很明显，如果没有 ATP 的存在，苯甲酸的羧基与甘氨酸的氨基是难以直接形成酰胺的。ATP 通过形成混合酸酐，将能量转移给苯甲酸，使羧酸根转成活化的形式（酸酐），从而使反应顺利进行。此外，产生的焦磷酸（$PP_i$）很容易水解，可提供大量能量，促进反应进行。在生物体内，除 ATP 外，凡是具有酸酐结构的键都属于高能键，都具有较高反应活性，例如下列体内代谢的反应中，1,3-二磷酸甘油酸与 ADP（二磷酸腺苷）反应，生成 3-磷酸甘油酸和 ATP。




在 1，3-二磷酸甘油酸中有两个磷酸酯，但 $C_1$ 位的磷酸酯与羧基之间形成了混合酸酐，所以它可被 ADP 磷酸根亲核进攻，生成 ATP，羧酸根作为离去基离去。处在 $C_3$ 位的磷酸酯未形成酸酐结构，没有高能键就不发生反应。又如，磷酸烯醇式丙酮酸转成丙酮酸这一代谢反应，前者分子中同样存在高能键。



磷酸烯醇式丙酮酸中，$C_2$-$C_3$之间的双键与$C_2$位的氧原子之间存在$p\ \pi$共轭关系，氧上电荷可转移到双键上，因此与磷酸之间同样形成类似酸酐的结构，这里的磷酯键也是高能键。

由以上例子可以看出 ATP 在代谢反应中的重要作用，其既提供能量，又活化代谢物。

# 五、扩展性知识

## （一）核酸控制的蛋白质生物合成中的化学反应

蛋白质的生物合成是受核酸控制的。遗传信息贮存在 DNA 分子上，转录、翻译生成 mRNA （mRNA 是指导合成的直接模板），并由 tRNA 作为氨基酸的运载体，按照碱基配对的互补规则在核蛋白体上进行装配，共同协调完成合成工作。有关生物合成中的详细过程将在“生物化学”课程中详细介绍，这里重点介绍蛋白质生物合成中的某些化学反应。

**1. tRNA 和氨基酰- tRNA** tRNA 分子的反密码子与 mRNA 上的密码是配对的，tRNA 的 3′-末端的 CCA-OH 是结合氨基酸的位点。所谓 tRNA 携带氨基酸，实际上是一种酶促的化学反应，反应的产物是氨基酰-tRNA（aminoacyl- tRNA），催化此化学反应的酶是氨基酰-tRNA 合成酶。此酶对 tRNA 和氨基酸两种底物都有高度特异性的识别。反应中，ATP 的参与是促进反应进行的因素。反应分两步进行。

（1）

$$R-CH(COO^-)(\overset{+}{N}H_3) + ATP \underset{酶}{\overset{Mg^{2+}}{\rightleftharpoons}} R-CH(\overset{+}{N}H_3)-C(=O)-O-P(=O)(O^-)-O-CH_2-\text{核糖(2'-OH, 3'-OH)}-A + PPi$$

氨基酸　　　　混合酸酐中间体

（2）

$$R-CH(\overset{+}{N}H_3)-C(=O)-O-P(=O)(O^-)-O-CH_2-\text{核糖(2'-OH, 3'-OH)}-A \overset{tRNA(3'-OH)}{\rightleftharpoons} R-CH(\overset{+}{N}H_3)-C(=O)-O-tRNA + AMP$$

氨基酰-tRNA

第一步中，ATP 不仅提供能量（通过 PPi 的水解），而且活化氨基酸的羧基，生成混合酸酐中间体；第二步是混合酸酐与 tRNA 的 3′-OH 的醇解反应。通过上述反应，tRNA 能顺利地与氨基酸结合，作为后者的载体参与下一步生物合成。

**2. 肽键形成中的化学** 在蛋白质生物合成中，肽键形成的化学可由图 18-5 表示。核蛋白体提供合成的场所，它是由两个大小不同的亚单位组成。它们分别是由不同的蛋白质和 rRNA 组成。有些蛋白质可能是催化反应的酶；而 rRNA 可能与合成中的专一性构象有关。

蛋白质的生物合成可分为起始、延长和终止三个阶段。在原核生物中，合成开始时是将带有甲酰化蛋氨酰的起始 tRNA 连同 mRNA 结合到核蛋白体上。甲酰化蛋氨酰-tRNA 可表示为 $fMet\text{-}tRNA^{fMet}$，其结合的部位称为肽基位点（peptidyl site）简称 P 位，是结合肽链的位置；第二个氨基酸进入时，是以氨基酰-tRNA 的形式进入，可用 $R\text{-}tRNA^{R}$ 表示。R 代表特定的氨基酸；$tRNA^{R}$ 代表对 R 特定氨基酸专一的 tRNA。$R\text{-}tRNA^{R}$ 是结合到

称为氨基酰位的地方，氨基酰位（aminoacyl site）简称 A 位，P 位和 A 位是互相很接近的。

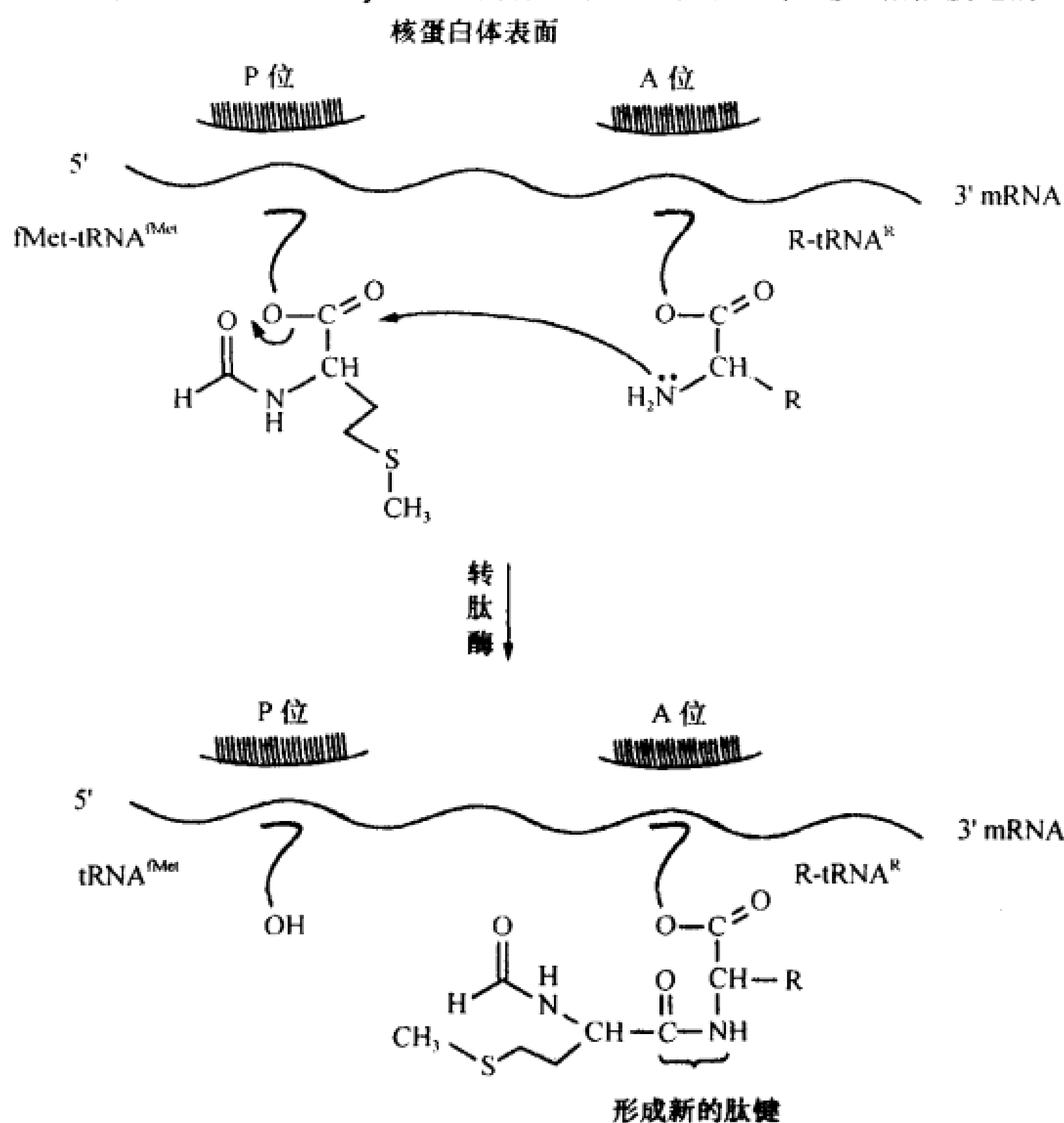



图 18-5 肽键形成的化学

开始时，P 位和 A 位上的氨基酸间并不反应，但当加入 GTP 作为能量的来源时，反应发生：R-tRNA$^R$ 的氨基进攻 fMet-tRNA$^{fMet}$ 的酯基，发生酯的氨解，生成第一个肽键，tRNA$^{fMet}$ 作为离去基离去。形成的肽键（以肽酰-tRNA 形式）最初是结合在 A 位上，但它必须移位至 P 位，才能让出位置，进入第三个 R-tRNA$^R$。因此，下一步是肽酰-tRNA 的移位，并置换掉原 P 位处的 tRNA$^{fMet}$，空出 A 位，准备下一个循环的发生。肽链的合成就是通过上述的过程循环进行，但每次进入的氨基酸不同，它是由 DNA 及 mRNA 决定，并通过 tRNA 进行精准的有序的运载，进入合成的场所。

最初的甲酰基在蛋白质生物合成完成后会除去。反应的终止也有特定的密码子来决定。合成后的蛋白质还需进行修饰、加工，才能成为功能多样的各种类型的蛋白质。

**（二）酶性核酸**

20 世纪 80 年代，切赫（T. Cech）和阿特曼（Altmann）分别独立地发现了具有生物催化作用的 RNA，从而改变了生物催化剂的传统概念。为此，他们共同获得 1989 年诺贝尔奖。

1982 年，T.切赫等发现：原生动物四膜虫（Tetrahymena thermophi -la）含有一种 RNA，其组成除了 rRNA 外，还有一个由 413 个核苷酸组成的插入序列（intervening sequence，缩写为 IVS）或称内含子（intron），成熟的 rRNA 即从该前体生成。T.切赫等研究了细胞中刚从 DNA 转录成 RNA 后，插入序列如何从前体 RNA 分子中剪切下来，形成功能完善的 rRNA 的过程。根据过去传统概念，此过程必须由蛋白质（酶）完成。但他们

发现，rRNA 前体能靠自己完成剪接过程，该 RNA 分子是作为自身催化剂，加速 RNA 本身参与的化学反应。

阿特曼等研究了 tRNA 分子的剪接过程。他们注意到 tRNA 前体在核酸酶 P 的作用下切下一段无意义的序列而形成成熟的 tRNA。现知核酸酶 P 虽含蛋白质和 RNA，但它的催化作用是由 RNA 部分完成，蛋白质本身并无催化作用。T.切赫和阿特曼等把这个新的类似酶的 RNA 定名为“ribozyme”，中文译为酶性核酸或核酸性酶。

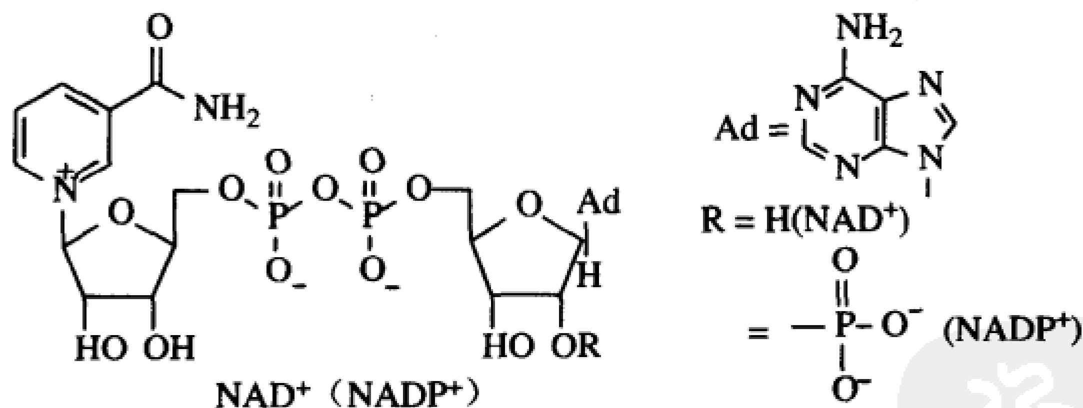
# 第二节　辅酶的化学（简介）

在很多情况下，酶除了蛋白质外，还需要另一种非蛋白质类物质存在，才得以表现其催化活性。这些非蛋白质物质称为辅助因子（cofactor）。此时酶的蛋白部分叫做酶朊或酶蛋白（apoenzyme），它们通常是无活性的。辅助因子常是金属离子或非蛋白的有机物。辅助因子中有的与酶蛋白以共价键结合，用透析法不易除去，须经化学处理才能与蛋白质分开，这类辅助因子称为辅基（prosthetic group）；另一类情况是，此辅助因子与酶蛋白之间结合松散，用透析法即可除去，此类辅助因子称为辅酶（coenzyme），不过有时两者也不严格区别，统称为辅酶。辅酶与酶蛋白结合后形成全酶（holoenzyme），又称复合酶。在复合酶中酶蛋白是辅酶的胶性载体，同时提供键连接的位置及控制该处的化学环境和立体构象；而辅酶是执行催化任务的基团，能直接与底物作用，完成诸如传递氢、电子等任务，故常被称为“天然的特殊试剂”。酶蛋白对辅酶有一定选择性；而同一种辅酶却往往可与多种不同的酶蛋白结合成为多种复合酶。下面将结合体内某些代谢反应，介绍某些辅酶的结构和功能。

## 一、$NAD^+$

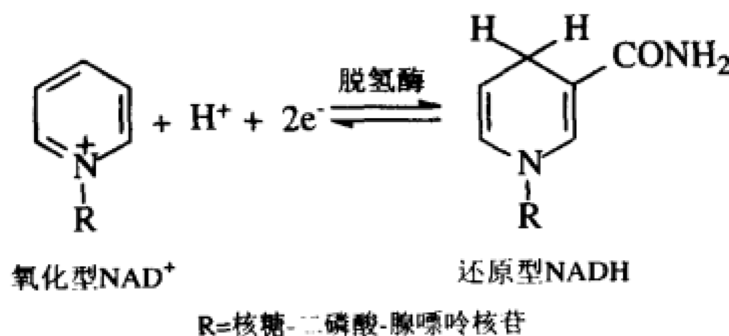
$NAD^+$是烟酰胺（又称尼克酰胺）腺嘌呤二核苷酸的英文名称的缩写（Nicotinamide adenine dinucleotide），其被称为辅酶 I（其核糖 2′位磷酸化后的 $NADP^+$被称为辅酶 II）。

由于它能抗糙皮病，因此又称为抗糙皮病因子或维生素 PP，由瓦布格（Warburg）于 1935 年首先确定其结构。



$NAD^+$（$NADP^+$）

$NAD^+$是脱氢酶的辅酶，某些脱氢酶还需要 $Zn^{2+}$离子作为辅助因子。在反应过程中 $NAD^+$接受一个氢离子和两个电子，这等于接受一个氢负离子（$H^-$），生成还原型的 NADH，反应发生在烟酰胺的 4 位。



氧化型$NAD^+$　　还原型NADH

R=核糖-二磷酸-腺嘌呤核苷

具体情况介绍如下：

$$\mathrm{NAD^+ + R{-}\underset{OH}{\overset{H}{C}}{-}R'(H) \rightleftharpoons NADH + R{-}\underset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R'(H) + H^+}$$




醛或酮

在脱氢酶存在下，$NAD^+$与 1° 或 2° 醇反应，底物中 α-H 可发生氧化脱氢，以负离子（或看成是一个质子，二个电子）形式传递给 $NAD^+$，生成 NADH；醇羟基中的氢同时以质子的形式脱去，进入溶剂中，底物醇转成醛或酮；在逆反应中，DNAH 失去氢负离子，醛、酮还原成醇，如丙酮酸还原成 *L*-乳酸（即 *S*-乳酸）。

$$\mathrm{CH_3COCOO^- + NADH + H^+ \xrightleftharpoons{L\text{-乳酸脱氢酶}} HO{-}CH(CH_3){-}COO^- + NAD^+}$$




*L*-乳酸

上述反应具有立体专一性。在 *L*-乳酸脱氢酶作用下，丙酮酸（包括其它 α-羰基酸）只还原成 *L*-乳酸，即（*S*）-2-羟基酸，这是由酶与底物之间的结合状况决定的。根据产物构型，可写出以下反应机制：

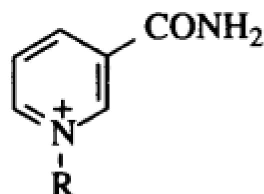
H₂N C O H H R N *Re* 面 R C O HOOC H B⁺ H C OH R COOH




**图 18-6　α-羰基酸的生物还原反应机制**

此时，α-羰基酸是以 *Si* 面与酶结合，暴露在外的 *Re* 面接受来自 NADH 的氢负离子，并从邻近酶上的质子化碱性基团（如 $NH_3^+$）夺取一个质子，最后生成醇。

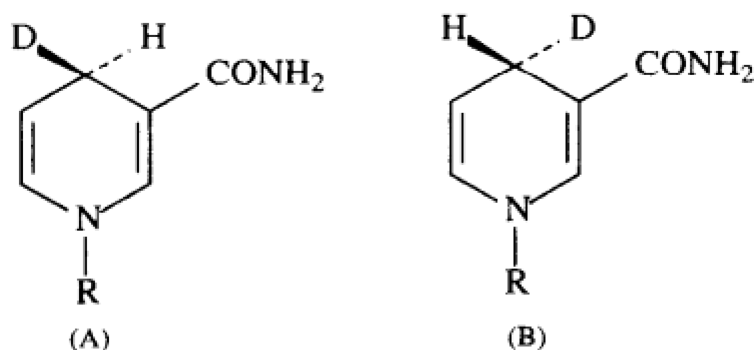
$NAD^+$（及 NADH）与酶的结合情况同样有两种可能，并影响产物的结构。$NAD^+$中烟酰胺的吡啶环可用任一环面与酶结合；另一面则可接受 $H^-$ 的进攻。吡啶环面构型的标定原则类似羰基：以 $C_3$ 为标定中心，观察 $CONH_2$、双键及 C 三者的关系。由于酰胺为优先基团，其次为双键，因此，下列所示的结构中，面对观察者的面为 *Re* 面：




$H_R$ $H_S$ $CONH_2$ N R

在以上 NADH 中，$C_4$ 位的两个氢处于不同位置，它们与酶结合时，也会处于不同状态，一般可用前手性的标记方式，将它们标定为前手性 *R* 氢（pro-$H_R$）或前手性 *S* 氢（pro-$H_S$）。不同的酶，与 $NAD^+$结合的面可

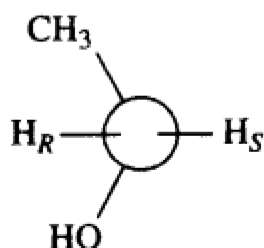
能不同，例如，若用 $D^-$ 作为还原剂，酵母醇脱氢酶是将 $D^-$ 结合到 $NAD^+$ 的 *Re* 面，得到如下所示的 NADD（A）式；但若是甘油醛-3-磷酸脱氢酶，$NAD^+$ 是从 *Si* 面接受 $D^-$，得到 NADD（B）式。



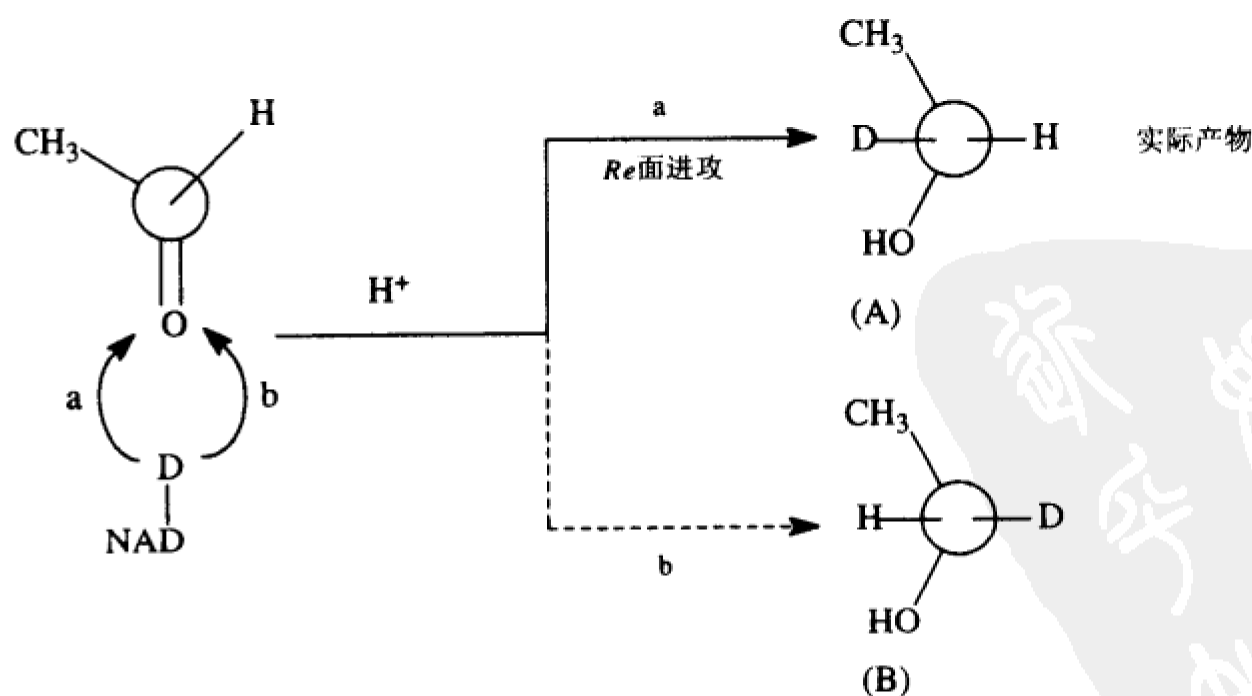

上述的 NADD 在进行还原反应时，也都是从原来 $D^-$ 进入的方向脱去 $D^-$。例如，若用酵母醇脱氢酶和 NADD（A）还原乙醛时，产物是 $CH_3CHDOH$，而不是 $CH_3CH_2OH$。




上述例子也充分体现了由酶进行生物催化作用时的立体化学特点。实际上，很多体外是非手性的分子，当进入体内发生反应时，由于与酶的结合而成为手性分子，因而具有了反应的选择性。例如，乙醛和乙醇都是非手性分子，但在体内发生反应时，羰基的两个面并不是机会均等地与还原剂反应的，乙醇的两个 $\alpha$ -氢也不是机会均等地被氧化脱氢的，$NAD^+$ 只夺取这两个氢中的一个，即下列结构中的 $H_S$ 或 $H_R$。




虽然体内反应时看不出这种特点，但用重氢标记的实验可以看到这种区别：




对乙醛的 *Re* 面具有选择性的脱氢酶，用标记的 NADD 还原时，只得到产物 $CH_3CHDOH$（A），而不是

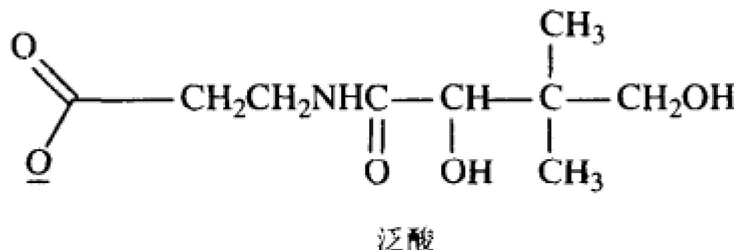
$CH_3CHDOH$（B）：对于逆反应醇的氧化来说，$CH_3CHDOH$（A）也只脱去 D，生成 $CH_3CHO$ 而不是 $CH_3CDO$，这些在体外是不可能实现的。

## 二、辅酶 A 和乙酰辅酶 A

1945 年李普曼（F Lipmann）发现许多酶所催化的乙酰化反应都需要一种耐热的辅助因子，几年后将其分离出来并确定了结构。这种辅助因子称为辅酶 A（coenzymeA 缩写为 CoA 或 HS-CoA），A 代表乙酰化（acetylation）。辅酶 A 是由 $\beta$-巯基乙胺，泛酸和 $3',5'$-三磷酸腺苷构成。

$$H_2SCH_2CH_2NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{OH}{\overset{|}{CH}}-\underset{CH_3}{\underset{|}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}}-CH_2O-\underset{O^-}{\underset{|}{\overset{O}{\overset{\|}{P}}}}-O-\underset{O^-}{\underset{|}{\overset{O}{\overset{\|}{P}}}}-O-CH_2\text{(核糖, Ad; 3'-}O-PO_3^{2-}\text{)}$$

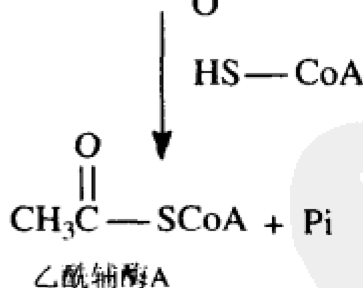
辅酶A（CoA）



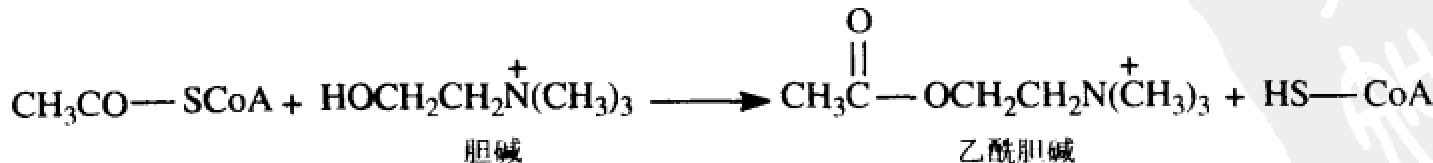
泛酸

辅酶 A 是酰基转移酶的辅酶，末端巯基是其活性部位。例如，形成乙酰辅酶 A 的一种途径就是乙酸在 ATP 的催化下生成混合酸酐，然后辅酶 A 的末端巯基向酸酐亲核进攻，生成乙酰辅酶 A 和磷酸根。

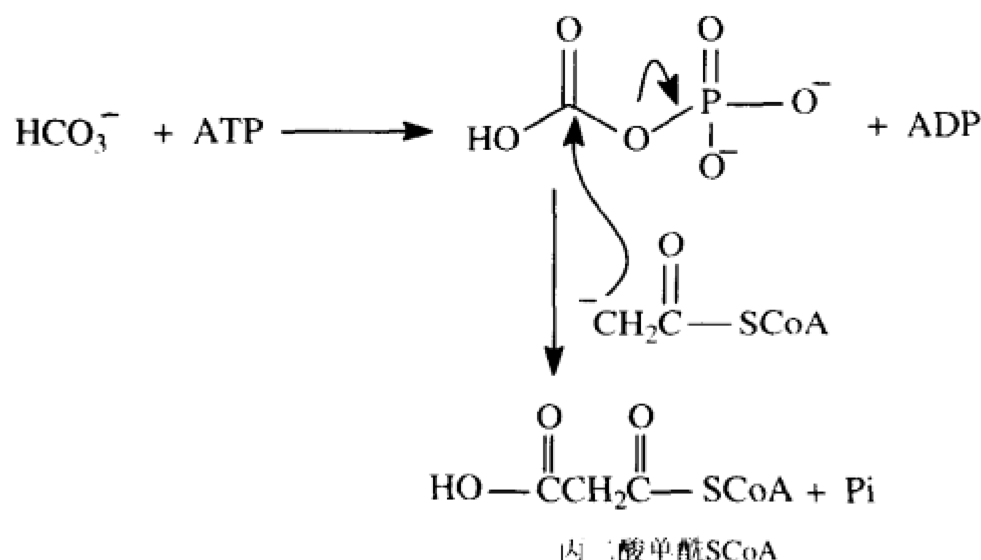
$$CH_3COOH + ATP \longrightarrow CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\underset{O^-}{\underset{|}{\overset{O}{\overset{\|}{P}}}}-O^- + ADP$$




其它酰基辅酶 A 也可以类似的方式形成。酰基辅酶 A 中的硫酯键不稳定，是类似 ATP 中的高能键，容易发生亲核取代。酰基辅酶 A 中的酰基容易转移给其他物质，所以实际上辅酶 A 只是酰基的载体，例如：



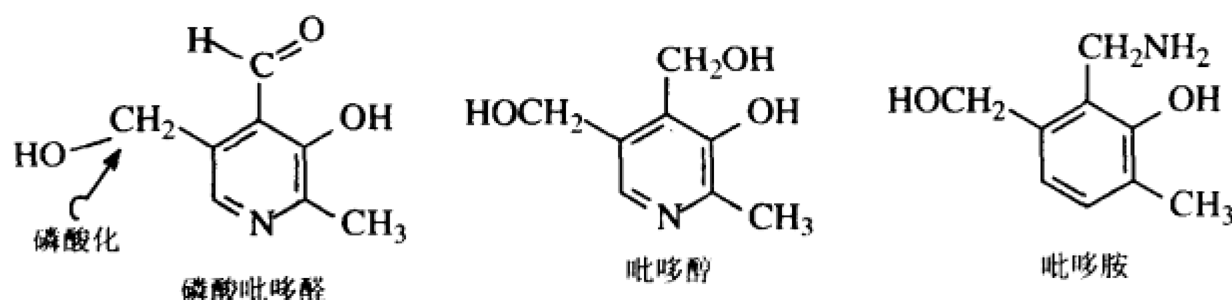
酰基辅酶 A 的另一个特点是酰基中 $\alpha$-H 的酸性。例如，脂肪酸生物合成的第一步是乙酰辅酶 A 在 ATP 存在下与碳酸氢根的反应，生成丙二酸单酰辅酶 A。此过程可能是 ATP 与 $HCO_3^-$ 先生成混合酸酐，然后，乙酰辅酶 A 的乙酰基中的 $\alpha$-H 在酶作用下脱去，形成 $\alpha$-碳负离子，此 $\alpha$-碳负离子与以上混合酸酐反应，生成丙二酸单酰辅酶 A。




乙酰辅酶 A 是最常用的酰基辅酶 A，是乙酰化试剂，在生化代谢中经常出现。

## 三、磷酸吡哆醛

磷酸吡哆醛（pyridoxal phosphate PLP）是体内多种酶的辅酶，如氨基酸代谢中的转氨酶、脱羧酶等等。吡哆醛是由吡哆醇氧化衍生而来。吡哆胺是吡哆醛在代谢中的转化形式（它们之间可相互转化），以上三种物质构成了维生素 $V_6$。



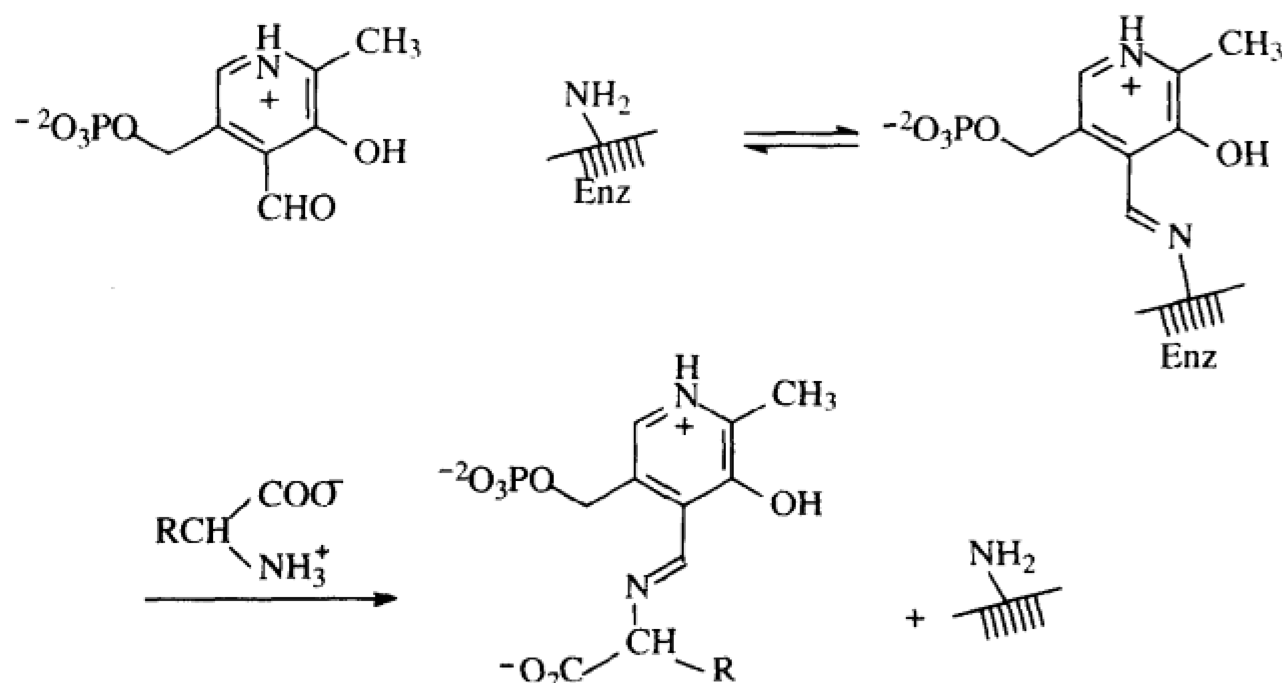

现以氨基转移酶为例，说明在此时 PLP 的生物功能的化学本质：

氨基酸除构成多肽、蛋白质外，多余的氨基酸不能被贮藏起来，这与脂肪酸和葡萄糖不同；氨基酸也不能直接被排泄出去，而是通过氨基转移反应最后转成脲，碳骨架又转成其它代谢物质。氨基转移反应的通式如下：

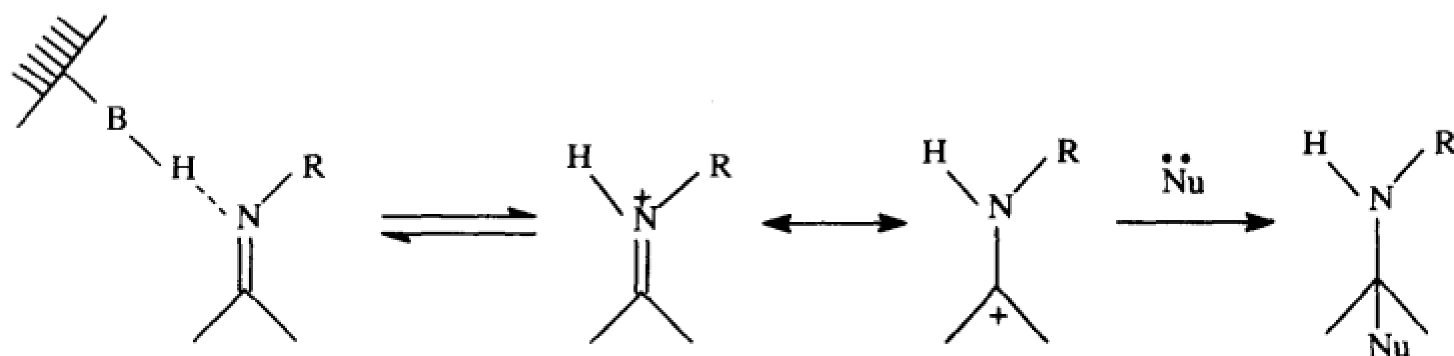



常用的 $\alpha$-酮酸-2 是 $\alpha$-酮戊二酸，反应后生谷氨酸（$\alpha$-氨基酸-2），谷氨酸可通过氧化性脱氨形成 $NH_4^+$，并进一步转成脲，排出体外。

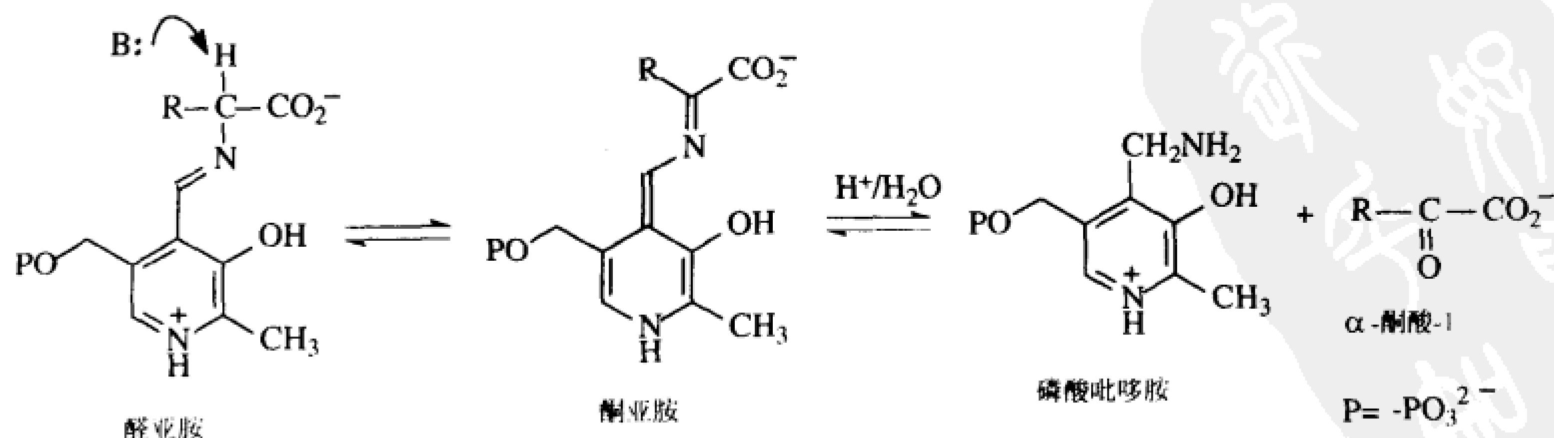
反应时质子化的 PLP 先与酶的赖氨酸残基的氨基形成醛亚胺结构（西佛碱）的共价键复合物，然后氨基酸的氨基再与此亚胺交换，生成氨基酸与 PLP 之间的醛亚胺产物。




与吡哆醛的醛基相比，与酶结合成亚胺后的碳原子具有较大的反应活性，因为在 C=N 键中，碱性比氧原子强的氮原子能与酶表面上氢的供体形成较强的氢键，并发生质子化。因此亚胺的碳在这里比羰基的碳具有更强的正性，更容易被亲核试剂（底物）进攻。

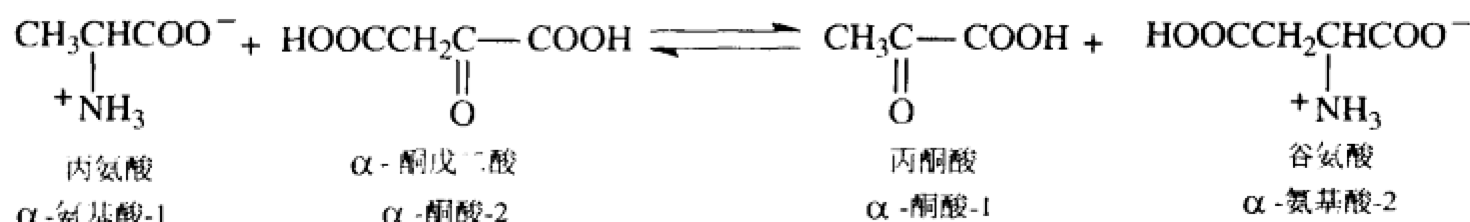



PLP 与氨基酸形成的亚胺是醛亚胺。在此结构中，存在着吡啶环与亚胺的共轭体系。由于吡啶环上氮原子被质子化，因此使氨基酸的 α 氢具有较大的酸性，或者说这个 α 氢脱去后，生成的碳负离子的负电荷可以通过分子中的共轭体系分散到吡啶环的氮原子上，因而稳定了这种碳负离子。往下的结果是生成稳定的酮亚胺，并在酸催化下水解，生成α 酮酸（若以丙氨酸为底物，则生成丙酮酸）和磷酸吡哆胺（与酶形成复合物）。

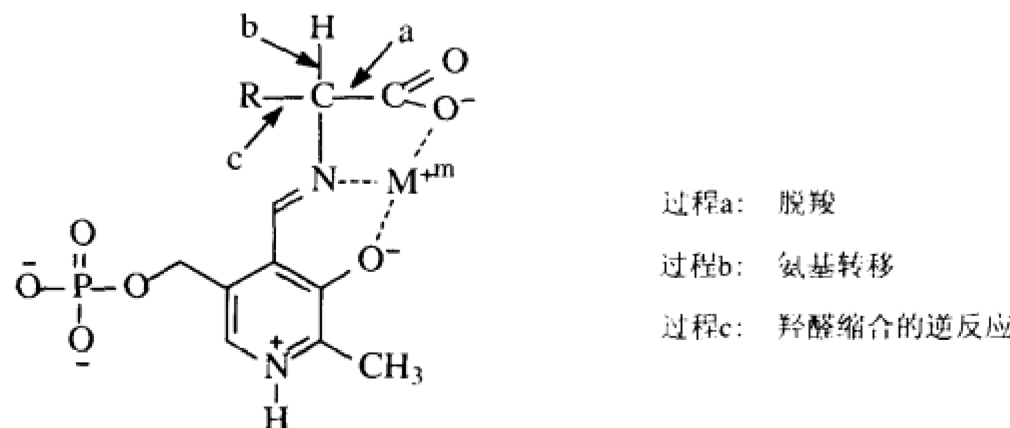



以上是总反应的一半：另一半是磷酸吡哆胺酶的复合物与另一个 α -酮酸-2 按以上的逆反应途径，生

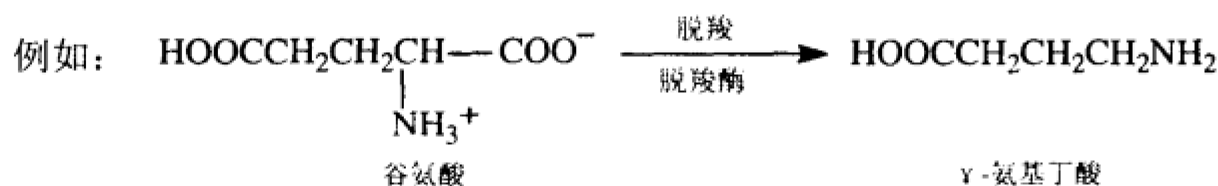
成 α-氨基酸-2，并再生磷酸吡哆醛-酶复合物。所以，若以丙氨酸为例，总的反应是：

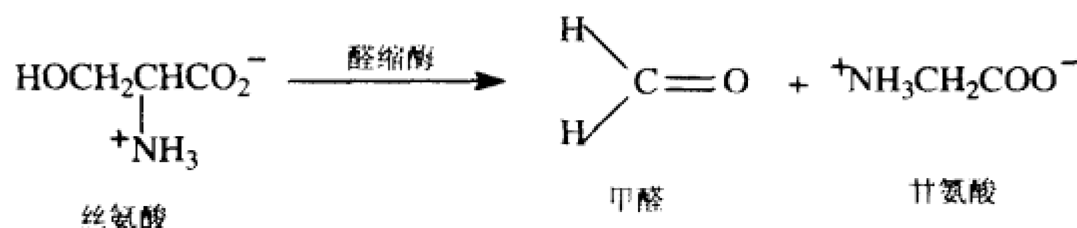



PLP 除能发生断裂氨基酸的 α-C-H 键的反应外，还能断裂 α-碳上其它两个共价键，发生脱羧和羟醛缩合的逆反应。反应过程中 PLP 上的羟基和体内的金属离子协同催化（实际上，脱氢也经历此过程）：




例如：




目前了解到，辅酶 PLP 键合的底物的构象对断裂键的方向影响较大，易断裂的键总是与吡啶环垂直的键（图 18-7）。而不同酶上的离子、极性和疏水性的相互作用的综合结果决定了底物的构象。

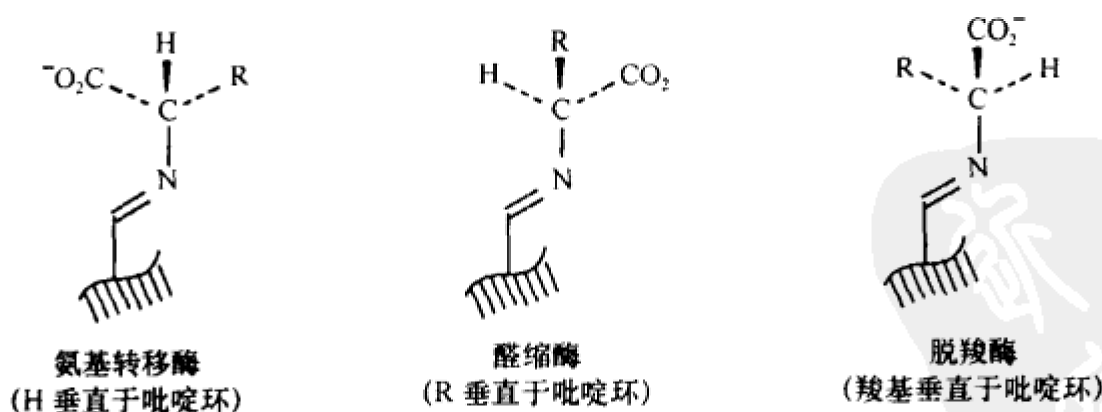


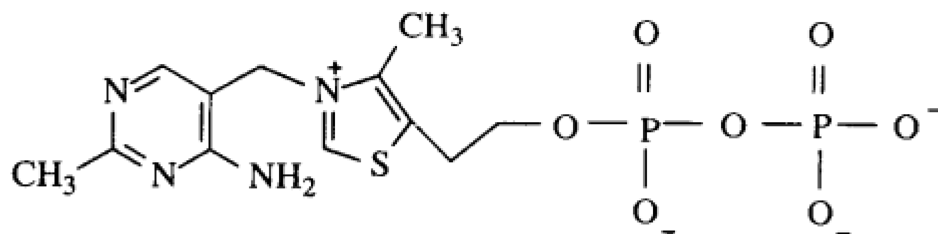

**图 18-7　与 PLP 作用的底物的构象**

PLP 还能对氨基酸的 β-和 γ-位碳原子上的基团产生影响（略）。

总之，由于磷酸吡哆醛中吡啶环上氮原子的质子化及体系中共轭关系的存在，使 PLP 可容纳负电荷，从而成为多种反应的"电子陷阱"，是功能最多样化的辅酶。

## 四、硫胺素焦磷酸酯

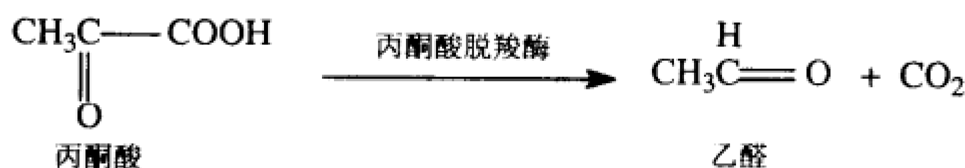
硫胺素（$VB_1$）焦磷酸酯（Thiamine pyrophosphate, TPP）是一类含硫的辅酶，其结构式如下：



硫胺素焦磷酸酯（TPP）

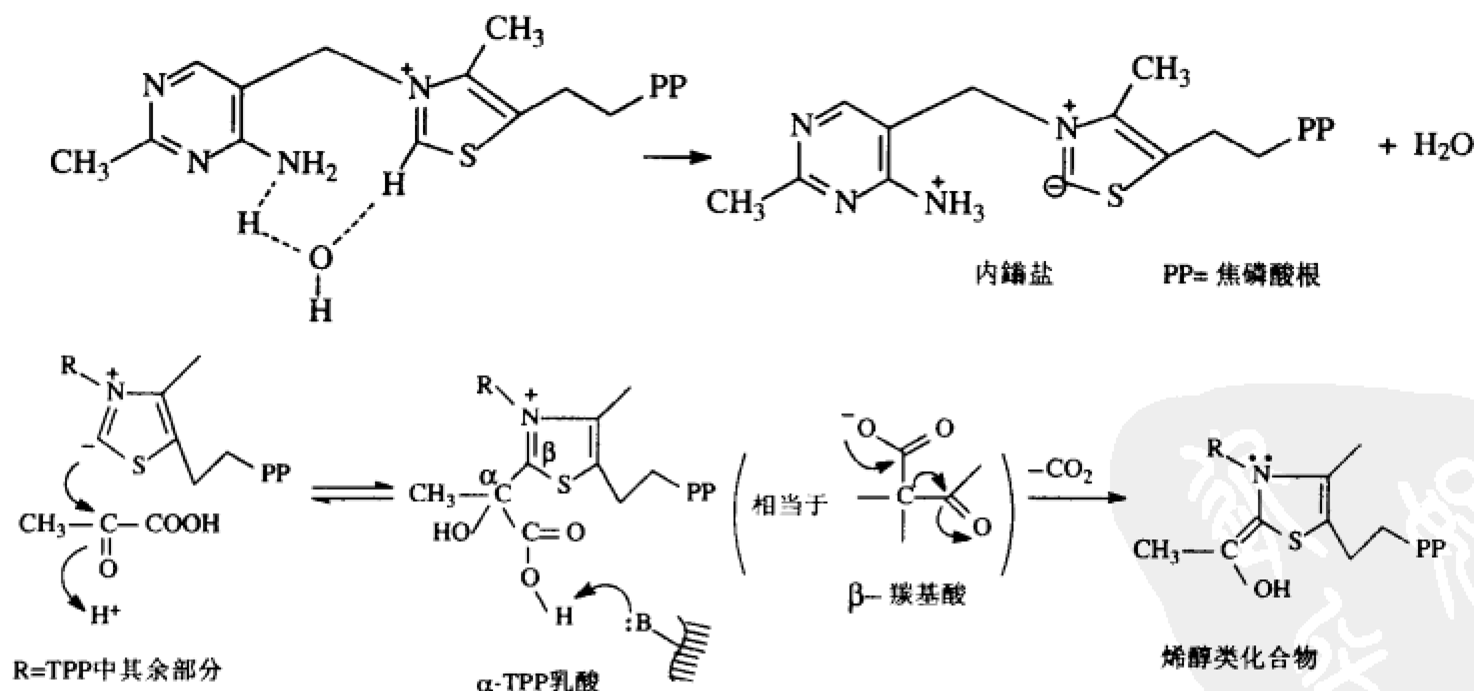
此辅酶可催化与羰基直接相邻的 C—C 键的断裂及生成，例如 $\alpha$-羰基酸的氧化或非氧化的脱羧反应和醇醛缩合反应及其逆反应。

### 1. 丙酮酸脱羧



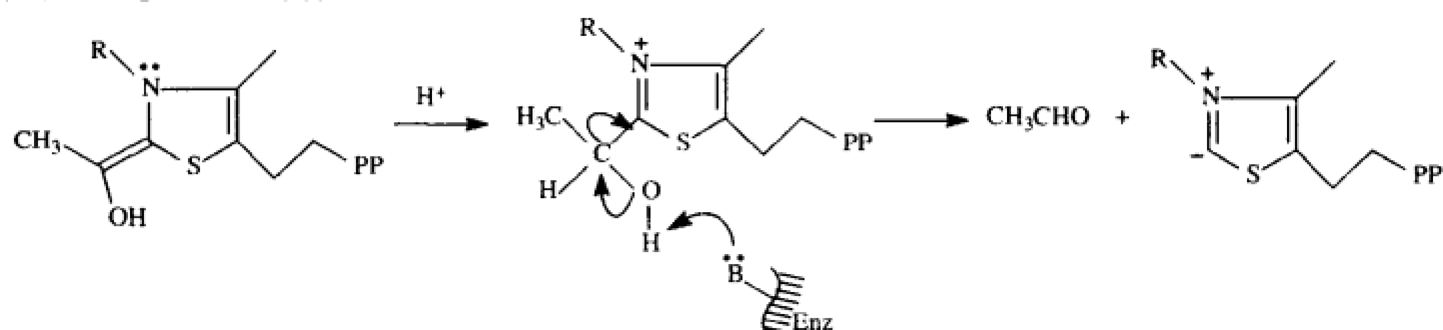

丙酮酸　　　　乙醛

TPP 结构中的噻唑环是发生作用的主要部分。由于噻唑环中质子化氮原子和硫原子的吸电子作用，使 $C_2$-位的氢具有明显的酸性，在 $D_2O$ 中可与 D 发生重氢交换。硫胺素盐的 $^{13}$C-NMR 和 X-射线衍射的研究表明，嘧啶环上 $C_4$ 位的 $NH_2$ 基，可以起到弱碱的作用，使噻唑环形成内盐的鎓离子，内鎓盐 $C_2$-位的负电荷可作为亲核试剂，与丙酮酸的羰基发生亲核加成，生成 $\alpha$-TPP 乳酸。此加成物由于具有 $\beta$-羰基酸的结构特性（$-\overset{+}{N}=C$ 相当于羰基），可在酶上碱性基团的协同下，脱去 $CO_2$，生成烯醇类化合物。



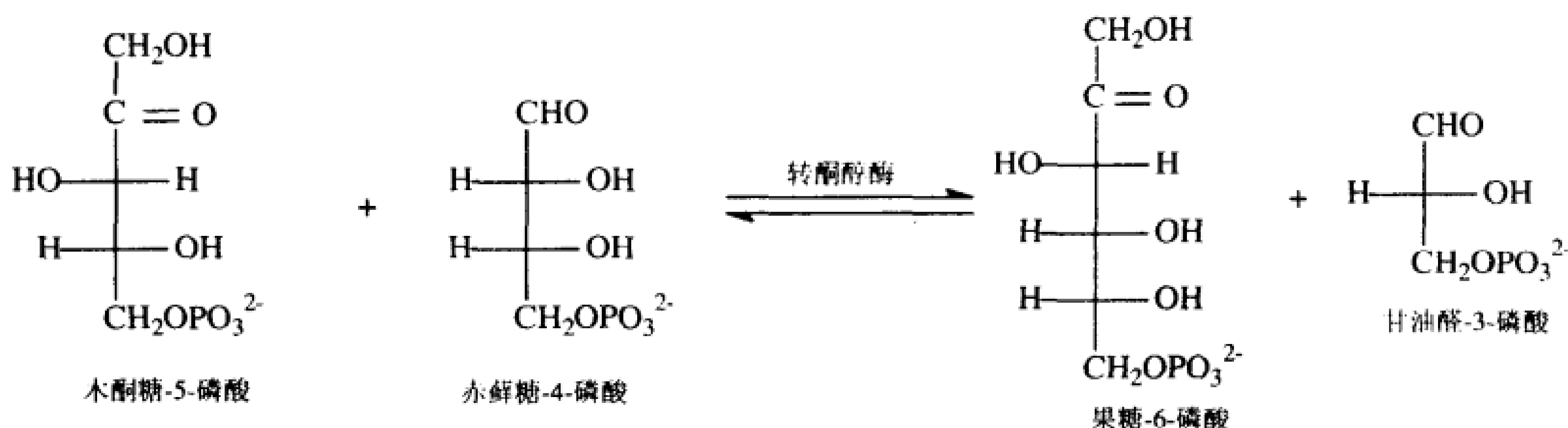

烯醇类化合物中原羰基的碳原子成为噻唑环外双键的碳原子。由于与双键相连的氮原子和硫原子与双键的共轭关系（p π 共轭），使此环外碳原子电荷丰富，可作为亲核的中心，与 $H^+$ 或很多羰基化合物发生亲核加成，这是一种极性翻转的现象，即由原丙酮酸羰基的正电性中心碳转成负电荷中心。在丙酮酸脱羧反应中，此烯醇中间体可进一步与 $H^+$ 加成，生成加成物，此加成物易在酶上碱的作用下，脱去质子，生成乙醛和再生 TPP

的内鎓盐，完成了丙酮酸脱羧反应。

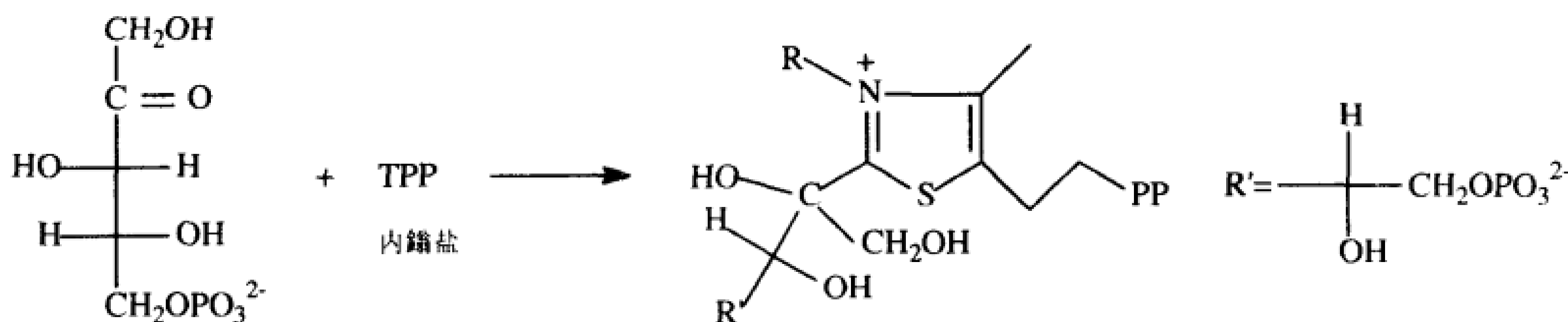



上述烯醇类中间体因能与 $H^+$ 或其它亲电试剂反应，故常被称为生物活性醛。

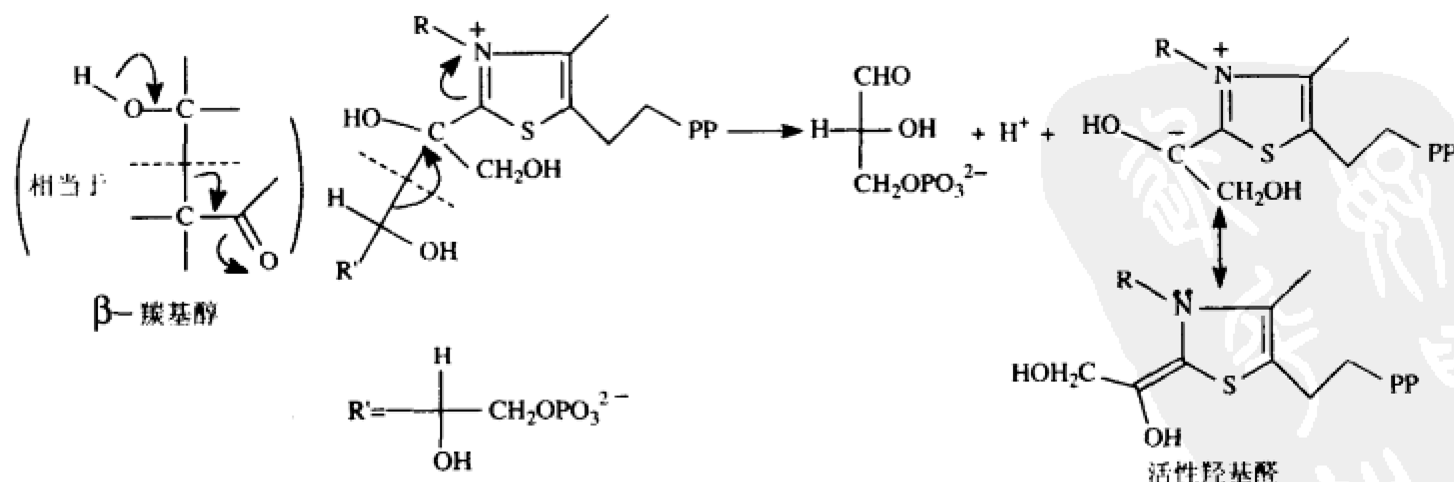
**2. 类似的羟醛缩合反应及其逆反应** TPP 在糖代谢中可作为转酮醇酶的辅酶，使一个五碳酮糖和一个四碳醛糖合成为六碳的酮糖（或其逆过程）及三碳醛糖。



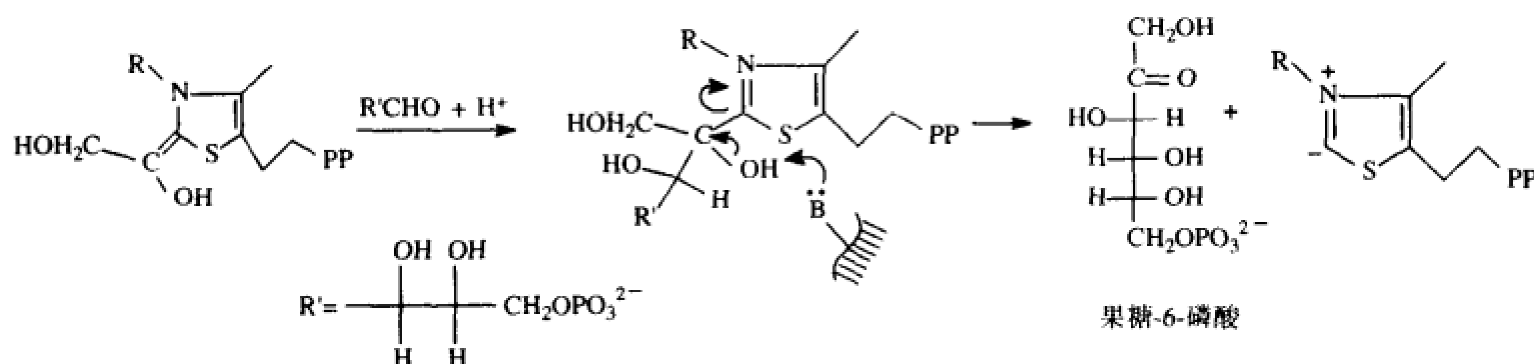

TPP 的内鎓盐先与酮糖底物（五碳的木酮糖）加成，生成以下加成物（经加 $H^+$）：




此加成物具有 $\beta$-羰基醇的结构（噻唑环的 $\rangle C{=}\overset{+}{N}-$ 相当于羰基），容易发生与羰基相邻的 C—C 键的断裂。这里由于酶的选择性，断裂发生在五碳糖的 $C_2$—$C_3$ 之间，生成活性的羟基醛，并脱去三碳糖。



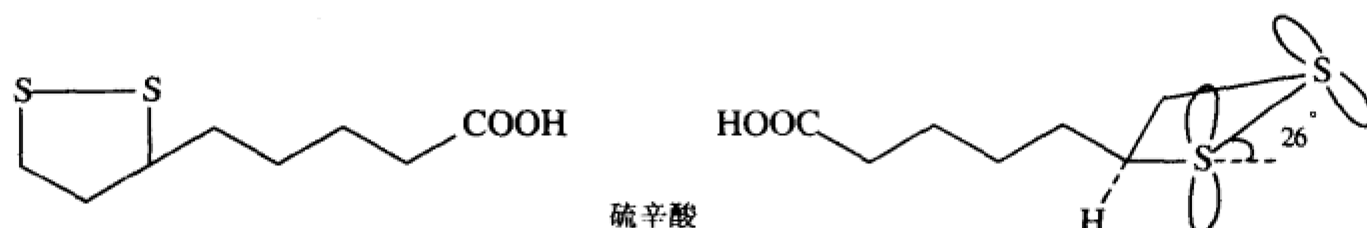

下一步，活性羟基醛与另一底物醛糖（四碳的赤藓糖-4-磷酸）加成，加成物在酶上碱性基团的脱氢下，TPP 离去，生成六碳的酮糖。



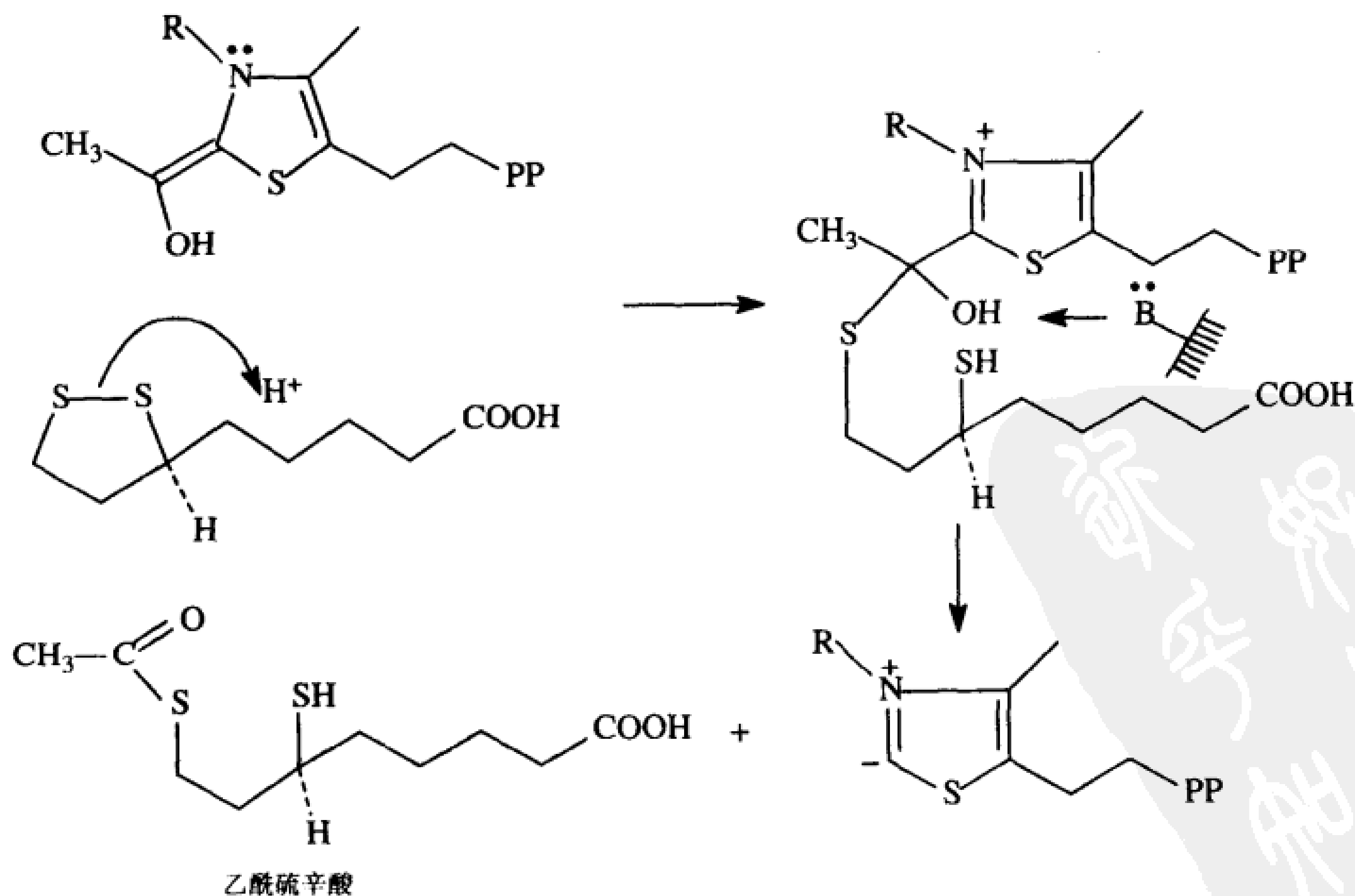

由以上两个例子中可以看出,TPP 都是断裂了与羰基相连的 C—C 键（丙酮酸脱去 $CO_2$；五碳酮糖脱去三碳糖）。在这些过程中，主要的化学问题是：（1）TPP 内鎓盐的碳负离子化学；（2）$\beta$-羰基酸、$\beta$-羰基醇的特点；（3）噻唑环，尤其是质子化的氮原子，造成了以上两个结构的特性；（4）酶上碱性基团起协同作用。

## 五、硫辛酸

硫辛酸（Lipoic acid，1,2-二硫戊环-3-戊酸）广泛分布于微生物、植物和动物中，是属于另一类电子转移的含硫辅助因子，在脂肪酸合成和糖代谢中需要这个辅助因子，并与辅酶 TPP 联合起来发挥作用。

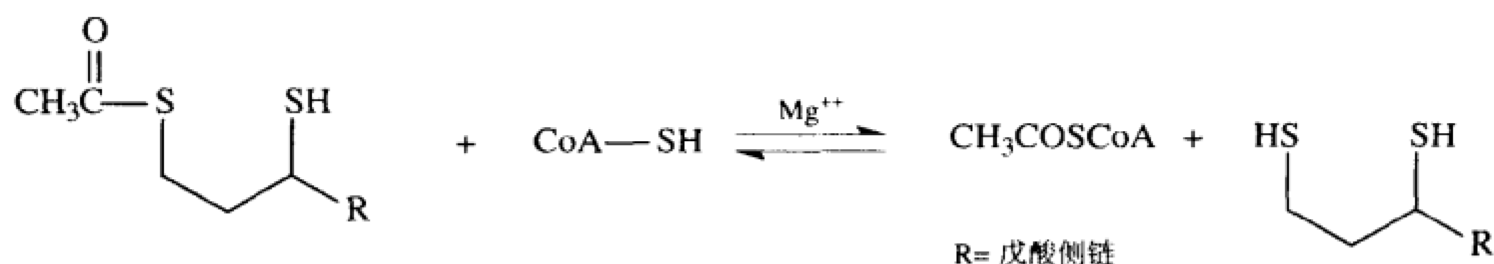



硫辛酸五元环中的碳和硫原子不在同一平面内，S—S 键与平面内的 C—S 键的延线有 26° 的夹角。通常的二硫化物是无色的，但硫辛酸略带黄色，因其易开环生成二氢硫辛酸，后者在空气中易氧化，生成带色的杂质和再氧化成硫辛酸。

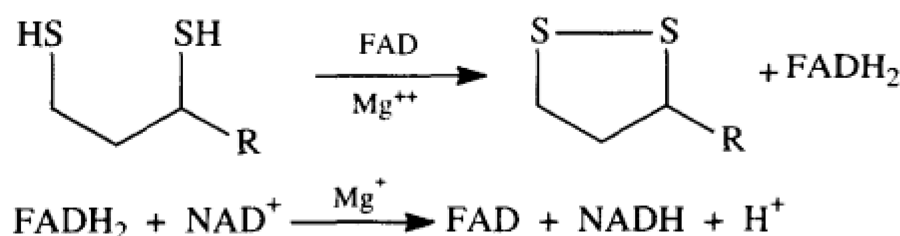


以下以糖代谢中丙酮酸转成乙酰辅酶 A，并进入柠檬酸循环为例，说明其中硫辛酸的作用。在 $Mg^{++}$存在下，上一节介绍的 TPP 与丙酮酸生成的活性生物醛可以与硫辛酸发生反应，生成乙酰硫辛酸。

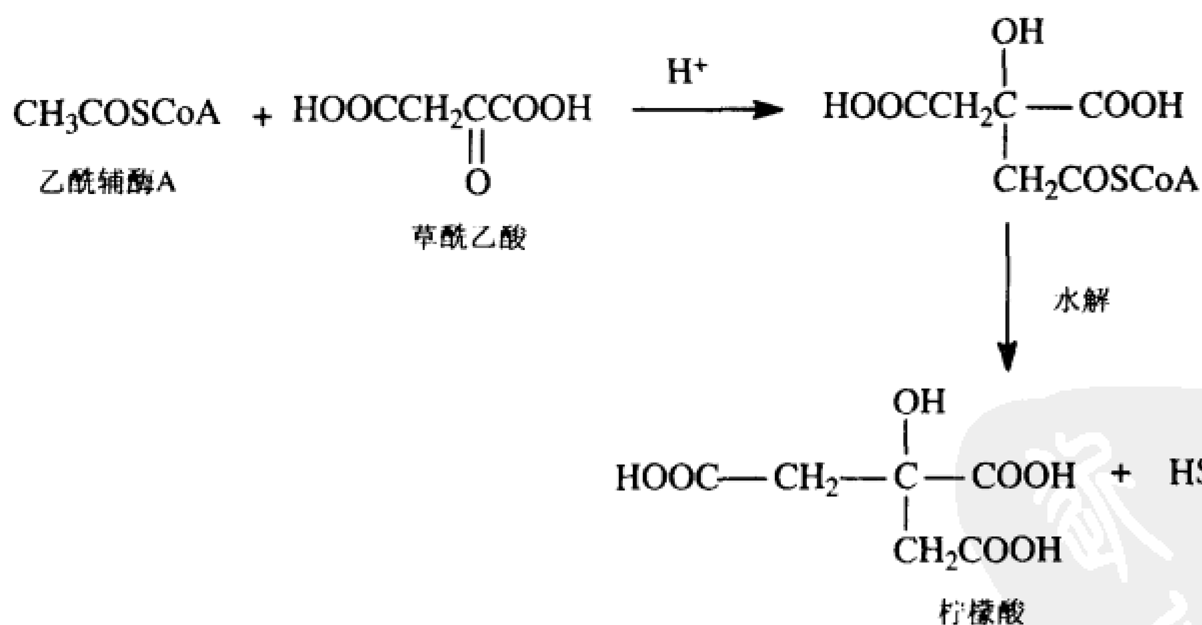
乙酰硫辛酸在辅酶 A、$Mg^{++}$存在下，经二氢硫辛酸转乙酰基酶催化，可形成乙酰辅酶 A 和二氢硫辛酸。




二氢硫辛酸又在 FAD、$Mg^{++}$、$NAD^+$参与下，经二氢硫辛酸脱氢酶催化，再生成硫辛酸。




丙酮酸生成的乙酰辅酶 A，可与草酰乙酸反应，生成柠檬酸，进入糖代谢中有名的柠檬酸循环。




由上可见，硫辛酸是与 TPP 联合作用的重要辅助因子，它是通过酰胺键共价地连接到酶-赖氨酸残基上才能发挥作用（所以有时称其为硫辛酰胺）。从丙酮酸经 TPP、硫辛酸、CoA-SH 及 FAD、$NAD^+$、$Mg^{++}$多种辅助因子生成乙酰辅酶 A 的过程可用以下图解表示（图 18-8）。

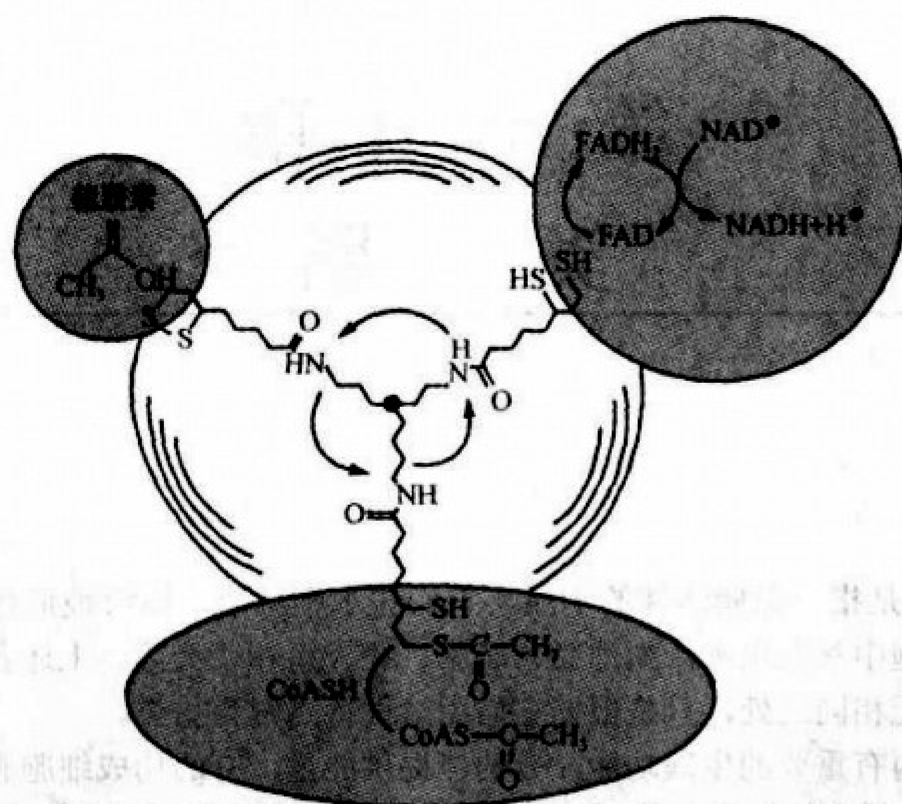



图 18-8 丙酮酸转成乙酰辅酶 A 过程示意图

（张佩瑛）



# 19 第十九章 类 脂

类脂（Lipids）是指一类脂溶性的物质，它们在水中难溶，但可被低极性的有机溶剂（如乙醚、氯仿）从细胞中萃取出来，如油脂、磷脂、蜡、甾和萜类等。上述各类物质在化学结构和生理功能方面并无相同之处，只是根据它们脂溶性特点归为一类。

类脂在生物体内有重要的生理功能，有的能提供能量，有的构成细胞膜，还有的属于激素（具有调节代谢、控制生长发育的物质），也有些是日常生活所需品的原料，如各种香精油的成分。

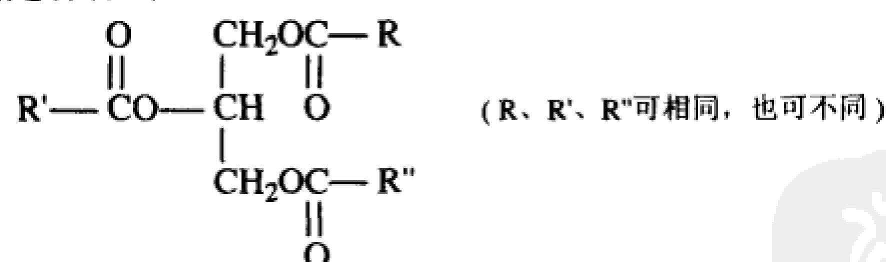
## 第一节 油脂、磷脂和蜡

### 一、油 脂

油脂是油（Oil）和脂肪（Fat）的总称。室温下呈液态者称为油；呈固态或半固态的称为脂肪。

**（一）结构**

从结构看，油脂是各种高级脂肪酸的三酰化甘油酯，可用以下通式表示：




若三酰甘油中的三个脂肪酸相同，则称为单三酰甘油，否则称为混三酰甘油。以下是油脂中常见的高级脂肪酸，在生理条件下，它们都以电离形式存在。

**表 19-1 油脂中常见的高级脂肪酸**

| 俗 名 | 化学名称 | 结构式 | 熔点(℃) |
|---|---|---|---|
| 月桂酸 (lauric acid) | 十二烷酸 | $CH_3(CH_2)_{10}COOH$ | 44 |
| 软脂酸 (palmitic acid) | 十六烷酸 | $CH_3(CH_2)_{14}COOH$ | 63 |

续表

| 俗 名 | 化学名称 | 结构式 | 熔点(℃) |
|---|---|---|---|
| 硬脂酸 (stearic acid) | 十八烷酸 | $CH_3(CH_2)_{16}COOH$ | 70 |
| 花生酸 (arachidic acid) | 二十烷酸 | $CH_3(CH_2)_{18}COOH$ | 73 |
| 油 酸 (oleic acid) | $\Delta^{9}$-十八碳烯酸 | $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$ | 16.3 |
| 亚油酸* (linoleic acid) | $\Delta^{9,12}$-十八碳-二烯酸 | $CH_3(CH_2)_4CH=CHCH_2CH=CH\text{-}(CH_2)_7COOH$ | -5 |
| α-亚麻酸* (linolenic acid) | $\Delta^{9,12,15}$-十八碳-三烯酸 | $CH_3CH_2CH=CHCH_2CH=CH\text{-}CH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$ | -11.3 |
| 桐油酸 (eleostearic acid) | $\Delta^{9,11,15}$-十八碳-三烯酸 | $CH_3(CH_2)_3(CH=CH)_3(CH_2)_7COOH$ | 49 |
| 花生四烯酸* (arachidonic acid) | $\Delta^{5,8,11,14}$-二十碳-四烯酸 | $CH_3(CH_2)_4(CH=CHCH_2)_4CH_2CH_2COOH$ | -49.3 |

注：1. "Δ" 表示双键，其右上角数字表示双键所在位置，如 $\Delta^9$ 表示双键在 $C_9$-$C_{10}$ 之间；

2. "*" 表示必需脂肪酸，人体不能自身合成，需从食物中获得。花生四烯酸虽能自身合成，但量太少，故也可算是必需脂肪酸；

3. 软脂酸又称棕榈酸

天然油脂是各种混三酰甘油的混合物，并且含有少量游离的高级脂肪酸、高级醇、维生素、色素等物质。通常将生物体所利用的酯称为脂。油脂中的高级脂肪酸多数是直链，且以偶数碳原子为多。其中，除饱和脂肪酸外，还有含一个或多个双键的不饱和脂肪酸，双键的构型几乎总是顺式。这种立体构型对由它们构成的油脂的状态和生物功能有很大影响。不饱和脂肪酸的链在双键处呈弯弓状，因此相互之间，或与饱和脂肪酸的链之间的贴合程度不如饱和脂肪酸或反式不饱和脂肪酸之间紧密（见图 19-1），结果降低了油脂的熔点。所以，含不饱和脂肪酸多的油脂，在室温下易成液体。

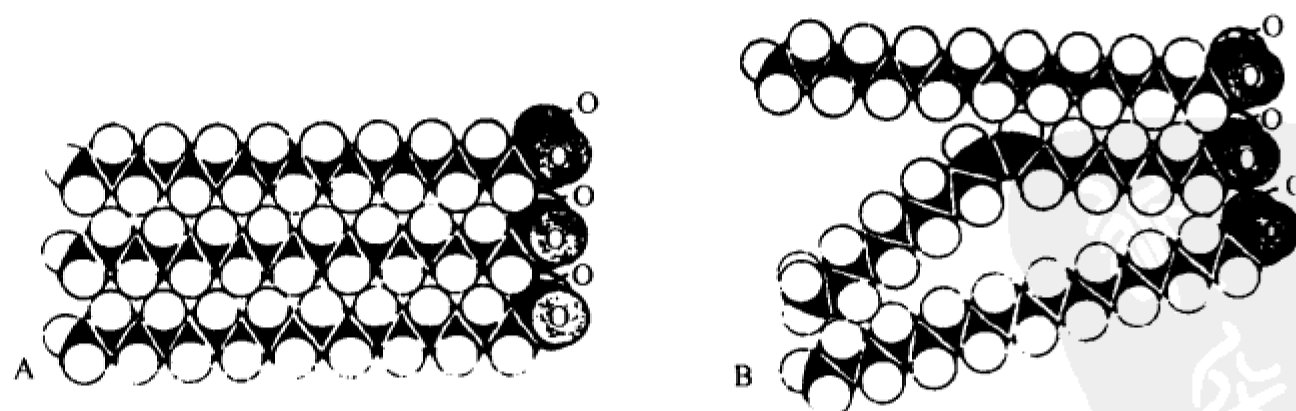



**图 19-1**

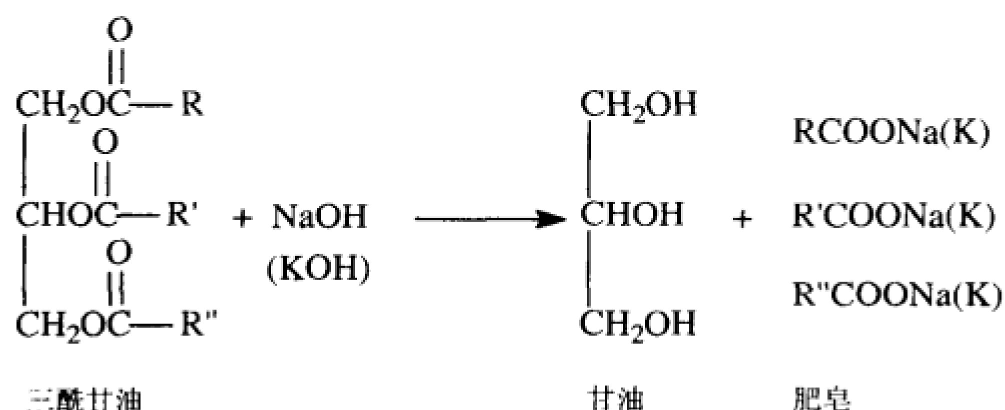
A.三个硬脂酸分子的堆积；B.二个硬脂酸分子之间一个油酸分子的堆积

### （二）化学反应

油脂的性质主要是反映了酯和双键的特性：

**1. 皂化**（皂化值）

三酰甘油在碱性条件下水解，可得到高级脂肪酸的钠盐或钾盐，即俗称的肥皂，故将油脂在碱性条件下的水解又称为皂化反应（saponifica -tion）。




为了衡量油脂的质量，常进行所谓“皂化值”的测定。皂化值是指 1g 油脂完全皂化时所需的氢氧化钾的毫克数。皂化值越大，油脂中三酰甘油的平均相对分子质量越小。不同的油脂所含的脂肪酸不同，应有一定的皂化值，否则说明质量不合格（见表 19-2）。

**表 19-2 常见油脂中脂肪酸的含量（%）、皂化值和碘值**

| 油脂名称 | 软脂酸 | 硬脂酸 | 油酸 | 亚油酸 | 皂化值 | 碘值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 牛油 | 24~32 | 14~32 | 35~48 | 2~4 | 190~200 | 30~48 |
| 猪油 | 28~30 | 12~18 | 41~48 | 3~8 | 195~208 | 46~70 |
| 花生油 | 6~9 | 2~6 | 50~57 | 13~26 | 185~195 | 83~105 |
| 大豆油 | 6~10 | 2~4 | 21~29 | 54~59 | 189~194 | 127~138 |

**2. 加碘**（碘值）

油脂的不饱和程度可用碘值来衡量（见表 19-2）。碘值是指 100g 油脂所能吸收碘的克数。碘值与油脂不饱和程度成正比。碘值越大，三酰甘油中所含的双键数目越多，油脂的不饱和程度也越大。在实际测定时，由于碘不易与双键加成，故常用氯化碘或溴化碘的冰醋酸溶液作试剂。

**3. 酸败**

油脂在空气中久置后，会在空气中氧、水分和微生物作用下，发生变质，产生难闻的气味，这种现象称为酸败（rancidity）。酸败的原因是油脂中不饱和脂肪酸的双键被氧化，形成过氧化物，后者再经分解等作用，生成具有臭味的小分子醛、酮和羧酸等物质。此时的油脂不能再食用。光、热、潮气可加速酸败的发生。油脂酸败的程度可用“酸值”表示。酸值是指中和 1 克油脂中的游离脂肪酸所需氢氧化钾的毫克数。

练习题 19.1　测皂化值和酸值都用 KOH 作为试剂，试想在操作上它们会有什么差别？

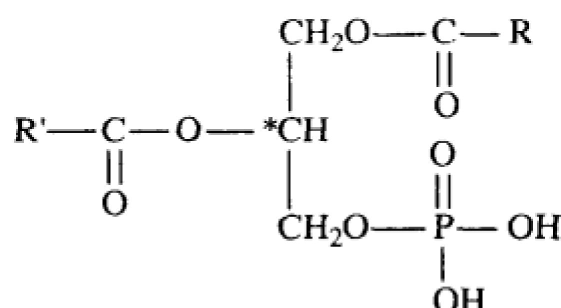
## 二、磷　脂

磷脂是指含有磷酸酯类结构的脂类，并根据与磷酸成酯的成分分为甘油磷脂和鞘磷脂

两类。

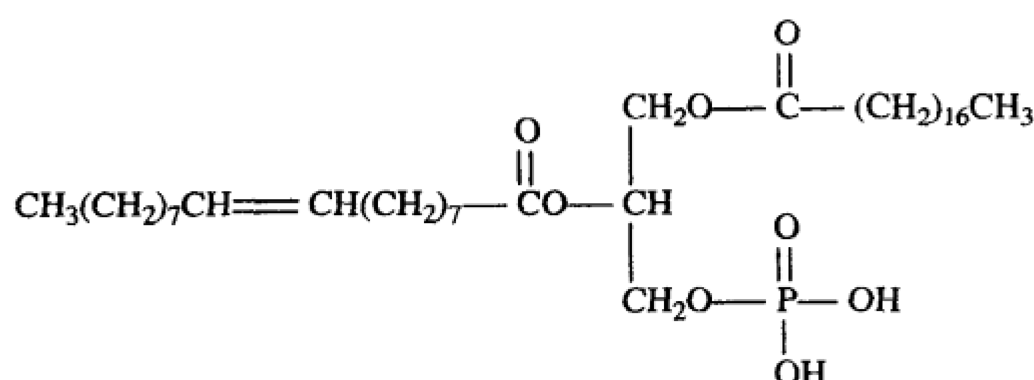
**（一）甘油磷脂**

油脂中一个酰基被磷酰基替代后生成的二酰化甘油磷酸二酯称为甘油磷脂。母体结构是相应的磷酸单酯，称为磷酯酸（phosphatidic acid）。其结构如下：



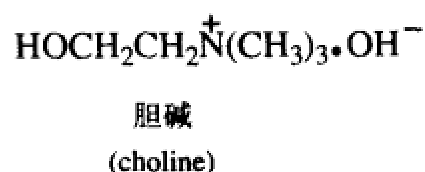
磷脂酸

磷脂酸结构中甘油的 $C_2$ 位是手性碳原子。IUPAC 和国际生物化学联合会（IUB）的生物化学命名委员会建议采用专门的习惯法给手性分子的甘油磷脂进行编号和命名，其原则如下：在磷脂酸的费歇尔投影式中，从上到下，碳原子的编号为 1、2、3，该编号顺序不能颠倒，磷酰基一定连在 $C_3$ 的位置，$C_2$ 上的羟基一定写在碳链的左侧（天然的磷脂酸属于 *R*-构型）。上述编号称为立体专一编号，用 Sn（Stereospecific numbering）表示，写在化合物名称的前面，例如下列化合物的命名：

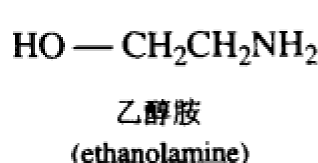


Sn-甘油-1-硬脂酸-2-油酸-3-磷脂酸

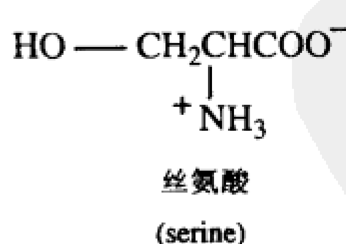
磷脂酸的一个羟基可与其它醇成酯，生成甘油磷脂。常见的醇是乙醇胺、胆碱、丝氨酸、肌醇和甘油的羟基。



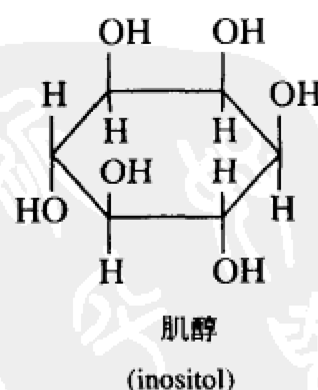
胆碱
(choline)



乙醇胺
(ethanolamine)

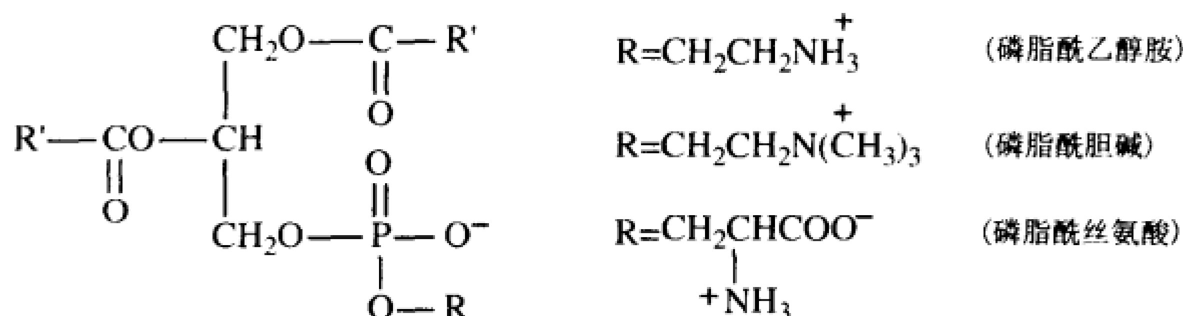


丝氨酸
(serine)



肌醇
(inositol)

前三种形成下列甘油磷脂：



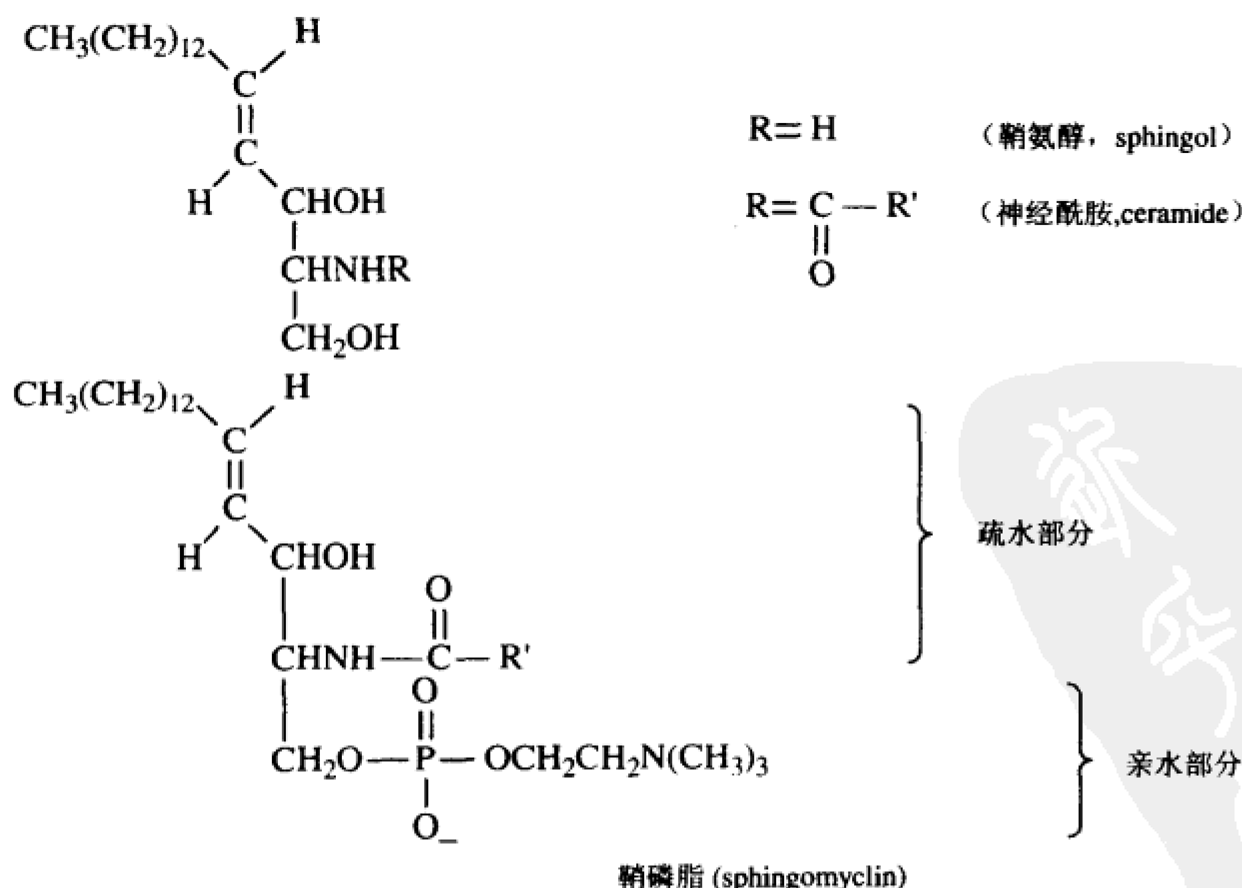

上述甘油磷脂都以偶极离子的形式存在。因为分子中的磷酯部分仍有高度酸性，电离后产生的质子可与乙醇胺中的氨基成盐，也能中和胆碱中的氢氧根离子（成水）。甘油磷脂中既有疏水的脂肪酸长碳链，又有亲水的偶极离子结构，因此是两性物质，有乳化性质。

磷脂酰胆碱的俗名称为卵磷脂（Lecithin）。在卵磷脂中，胆碱磷酸酰基可连在 2 位或 3 位，故有两种异构体。自然界存在的是 Sn-3-磷脂酰胆碱，即α -卵磷脂。所含的饱和脂肪酸通常是硬脂酸、软脂酸；不饱和脂肪酸为油酸、亚油酸、亚麻酸和花生四烯酸等。在脑组织和大豆中有卵磷脂。禽卵的卵黄中含量最丰富。新鲜的卵磷脂为白色腊状物，但在空气中易被氧化变成黄色或棕色。

磷脂酰乙醇胺的俗名是脑磷脂（cephalin）。自然界存在的脑磷脂是 Sn-3-磷脂酰乙醇胺，俗称α -脑磷脂。它常与α -卵磷脂并存。在空气中也易被氧化变色。但二者在溶解度方面有差别：α -卵磷脂不溶于水及丙酮，易溶于乙醇、乙醚及氯仿中；而α -脑磷脂是不溶于水和丙酮，也不溶于冷的乙醇，（溶于乙醚、氯仿）故可用冷乙醇将两者分离。

**（二）鞘磷脂**（神经磷脂）

鞘磷脂（sphingomyelin）是由神经酰胺的伯醇羟基与磷酰胆碱（或磷酰乙醇胺）酯化而成的化合物，大量存在于脑和神经组织中。神经酰胺是鞘氨醇的氨基与脂肪酸成酰胺后的产物。鞘氨醇是一类脂肪族长碳链（有一反式双键）的氨基二醇，它们的结构分别表示如下：




鞘磷脂 (sphingomyclin)

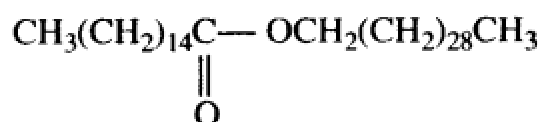
鞘磷脂中的脂肪酸种类随不同组织器官而异。

鞘磷脂分子中有疏水性的两条长碳链（鞘氨醇的残基及酰胺部分脂肪酸残基）和亲水性的磷酸胆碱残基，因此是两性化合物，这种结构特点使其成为细胞膜的重要组成部分。

鞘磷脂是白色结晶，在空气中不易被氧化。不溶于丙酮及乙醚，但溶于热乙醇。

## 三、蜡

蜡(waxes)是指由长链脂肪酸和长链脂肪醇形成的酯，是不溶于水的固体。植物的叶子、动物的毛发和鸟的羽毛上都有一层蜡，作为减少内部水分蒸发和外部水分聚集的保护膜。例如蜜膜(beeswax)是由软脂酸和三十碳醇形成的酯：



$$CH_3(CH_2)_{14}C(=O)—OCH_2(CH_2)_{28}CH_3$$

棕榈酸三十醇酯(Triacontyl hexadecanoate)

> 练习题 19.2　鲸蜡(spermaceti)中含有棕榈酸和十六碳醇形成的酯，它可作为肥皂和美发油中的柔软剂，请写出它的结构式。

## 四、磷脂与生物膜

生物膜是由蛋白质、糖和脂类组成的有机集合体，又称细胞膜或质膜。膜使细胞与它们的环境隔离并具有个性。膜是具有高度选择性的半透性屏障，也是控制细胞及其环境之间的信息流，它们含有对外来刺激的专一性受体，可以用来检测外来的信号（如光的感受、激素的反应、细菌向食物的运动等）。有些膜也发生化学或电的信号，因此，膜在生物通讯中起着中心作用。

膜的脂类中主要是磷脂、糖脂和胆固醇。它们共同的特点是均为两性分子，包括了亲水和疏水两部分。糖脂的情况已在糖一章介绍，这里主要讨论磷脂的情况：

在水介质中大多数磷脂倾向于形成双分子片结构，如图 19-2 所示。

在图 19-2 中，极性头基团用黑圈代表，疏水的烃尾用直线或波线表示。磷脂分子有两个脂肪酸链，而且互相接近于平行,因此一个黑圈上连有两条波线。极性头朝向膜外水层，烃基尾朝向膜内部。

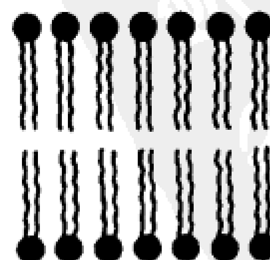


**图 19-2　由磷脂分子形成的双层膜截面示意图**

在水中，磷脂形成脂类双层是一个迅速而自发的过程，疏水相互作用是形成脂类双层的主要推动力（类似蛋白质在水溶液中的疏水作用）。当磷脂类的烃尾退隐到双层的非极性内部时，水分子就可从尾部释放出来，这样将增加熵值，有利过程的发生。烃尾部之间还有范德华吸引

力，这有利于烃尾的紧密堆积；另一方面，极性头的基团可与水分子间发生静电和氢键的相互作用。因此脂类双层是通过生物体系中多种分子间的相互作用而稳定。

脂类双层对离子和大多数极性分子是高度不通透的，但水例外，它很容易穿过脂双层。例如，水穿过膜的通透性系数（$cm \cdot s^{-1}$）比 $Na^+$和 $K^+$大 $10^9$ 倍。

膜的流动性与磷脂中脂肪链的不饱和程度和长度有关。在真核生物中，胆固醇也是膜流动性的关键调节剂(见本章第三节甾族化合物，它也是两性分子，$C_3$ 的羟基是亲水部分，其它部位是疏水部分)。

根据质膜对离子和大多数极性分子的不通透性，很多具有此类结构的药物较难通过质膜进入细胞内。为此，科学家们利用磷脂在水中可形成脂泡（或称脂质体）的方法，将极性的药物透过质膜进入细胞内。例如，将磷脂酰胆碱悬浮在水介质中，再经过高频声波搅拌，就可得出一个大小均匀的闭合泡的分散体系，这个闭合泡就是由磷脂酰胆碱在水中形成的脂双层及围成的水室，即脂质体（见图 19-3）。如果在离子或极性分子存在下形成脂质体，就会将离子或极性分子围在脂质体的水室中。这些脂质体可以与许多种细胞的质膜融合，这样可将一系列原来不通透的物质引入细胞中，这在药物的靶向运送方面具有一定意义：如果载有某药物的脂质体与某特定的细胞质膜能选择性地融合，则可控制药物的去向，直接进入靶细胞中，提高药效、减少副作用。因此，对于脂质体的研究已是药剂学中重要的内容。

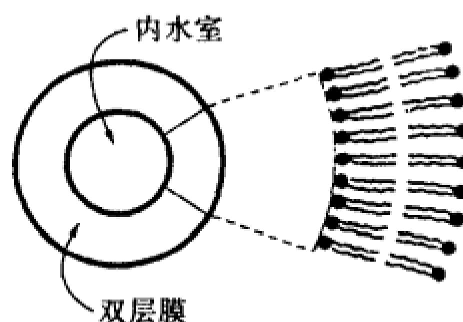


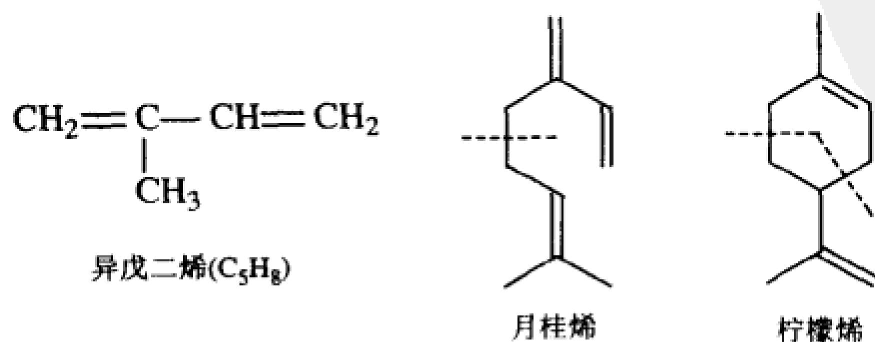
**图 19-3 脂质体结构示意图**

# 第二节 萜 类

萜类化合物(terpenoids)是指由两个或两个以上异戊二烯分子相连而成的聚合物及其含氧的和饱和程度不等的衍生物。广泛分布于植物、昆虫及微生物中。中草药中许多色素、挥发油、树脂、苦味素等大多属于萜类成分，所以与药物关系密切。本节主要介绍萜类的结构特点并简介它们生物合成途径。

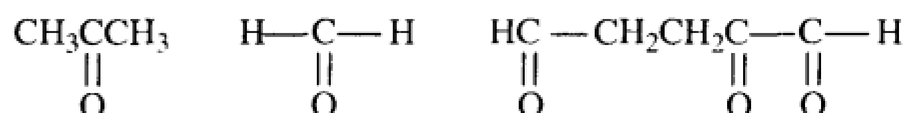
## 一、结 构

萜类是由异戊二烯（isoprene）作为基本碳骨架单元，由两个或多个异戊二烯头尾相连（或相互聚合）而成的聚合物$(C_5H_8)_n$，n>1 及其衍生物，此称为“异戊二烯规则”。例如，由两个异戊二烯分子构成的开链和单环的单萜：月桂烯（myrcene）和柠檬烯（limonene）。



月桂烯是两个异戊二烯头尾相连；柠檬烯相当于一个分子异戊二烯发生 1,4-加成；另一分子异戊二烯发生 1,2-加成。“异戊二烯规则”在未知萜类成分的结构式测定中具有很大价值。

练习题 19.3 香叶烯（$C_{10}H_{16}$），一个由月桂的油中分离而得的萜烯，吸收 3 摩尔氢分子而成为 $C_{10}H_{22}$，臭氧分解时产生以下化合物：



根据异戊二烯规则，香叶烯可能的结构是什么？

## 二、分类及代表性化合物

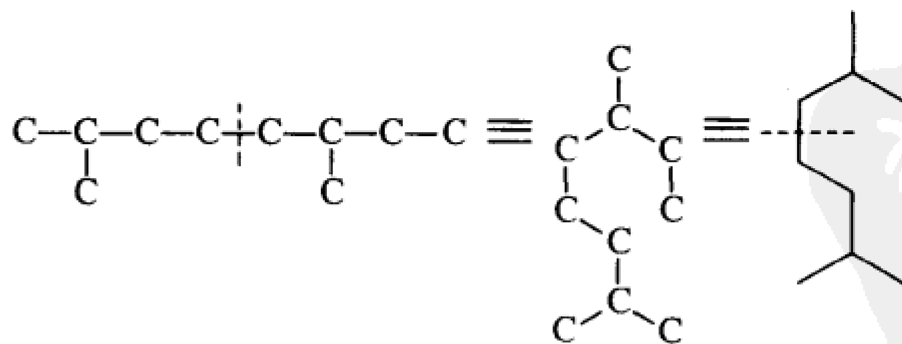
根据分子中所含异戊二烯单位的数目，萜类化合物可分类如下：

| 异戊二烯分子的单位数 | 分 子 式 | 类 别 |
|---|---|---|
| 2 | $C_{10}H_{16}$ | 单萜类 |
| 3 | $C_{15}H_{24}$ | 倍半萜类 |
| 4 | $C_{20}H_{32}$ | 二萜类 |
| 6 | $C_{30}H_{48}$ | 三萜类 |
| 8 | $C_{40}H_{64}$ | 四萜类 |
| >8 | $(C_5H_8)_n$, n>8 | 多萜类 |

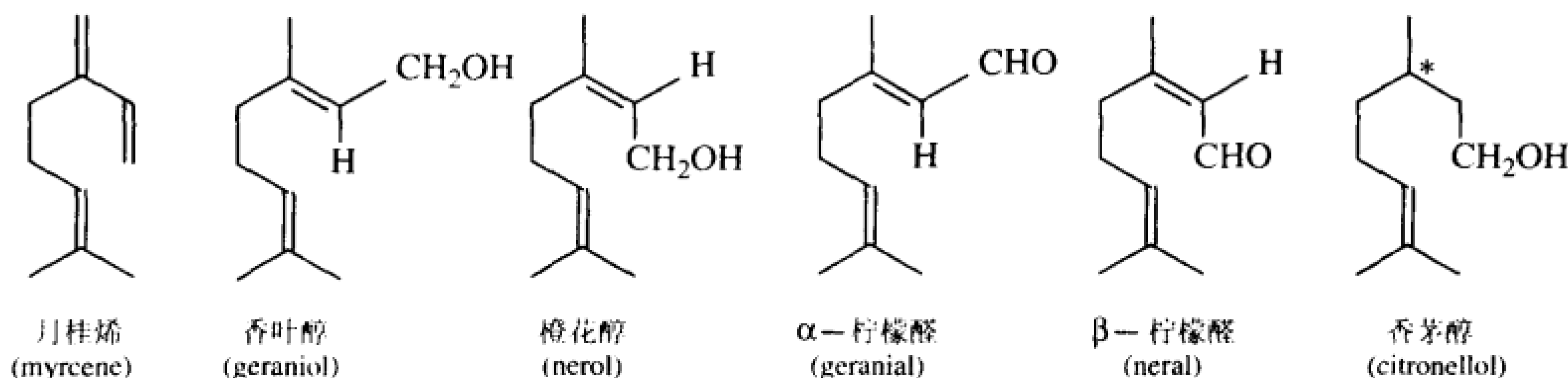
**（一）单萜类（$C_{10}H_{16}$）**

根据分子中两个异戊二烯相互连接的方式不同，单萜类化合物又可分为链状、单环及双环单萜三类。

**1. 链状单萜** 其基本碳骨架如下，由两个异戊二烯分子头尾相连而成。



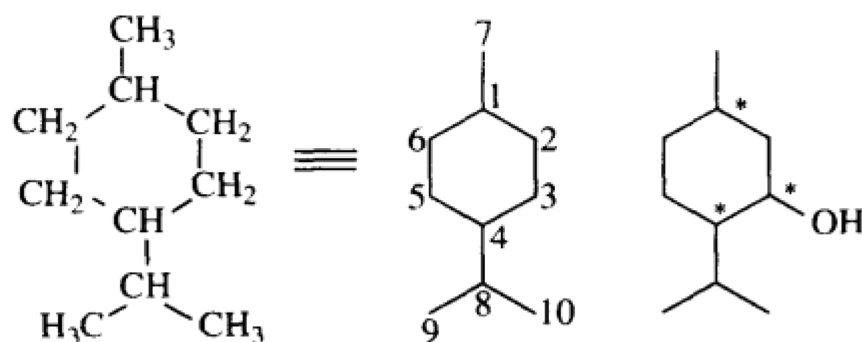
很多链状单萜是香精油的主要成分。例如，月桂油中的月桂烯（又称桂叶烯）；玫瑰油中的香叶醇（又称 牛儿醇）；橙花油中的橙花醇（又称香橙醇）；柠檬草油中的 α-柠檬醛（香叶醛）及 β-柠檬醛（香橙醛），柠檬醛也称为柑醛（citral）；玫瑰油、香茅油、香叶油中的香茅醇等，它们很多是含有多个双键或氧原子的化合物。




月桂烯 (myrcene)　香叶醇 (geraniol)　橙花醇 (nerol)　α—柠檬醛 (geranial)　β—柠檬醛 (neral)　香茅醇 (citronellol)

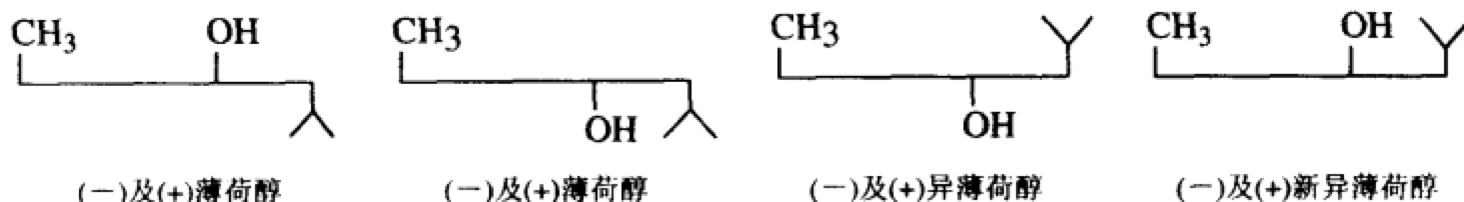
> 练习题 19.4　试指出香叶醇与橙花醇之间是何立体异构关系？α-柠檬醛及β-柠檬醛之间呢？

**2. 单环单萜**　其基本碳骨架是两个异戊二烯之间形成一个环，如下面的饱和环烃称为萜烷，化学名称为1-甲基-4-异丙基环己烷。



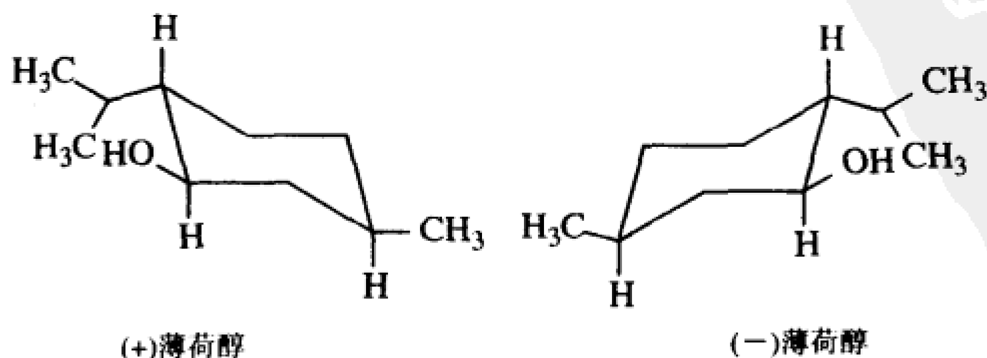

萜烷(1-甲基-4-异丙基)环己烷　　3-萜醇

萜烷的 $C_3$-羟基衍生物称为3-萜醇。由于分子中有三个不同的手性碳原子，故有四对对映异构体，它们是（+）及（−）薄荷醇、（+）及（−）异薄荷醇、（+）及（−）新薄荷醇和（+）及（−）新异薄荷醇。




(−)及(+)薄荷醇　(−)及(+)薄荷醇　(−)及(+)异薄荷醇　(−)及(+)新异薄荷醇

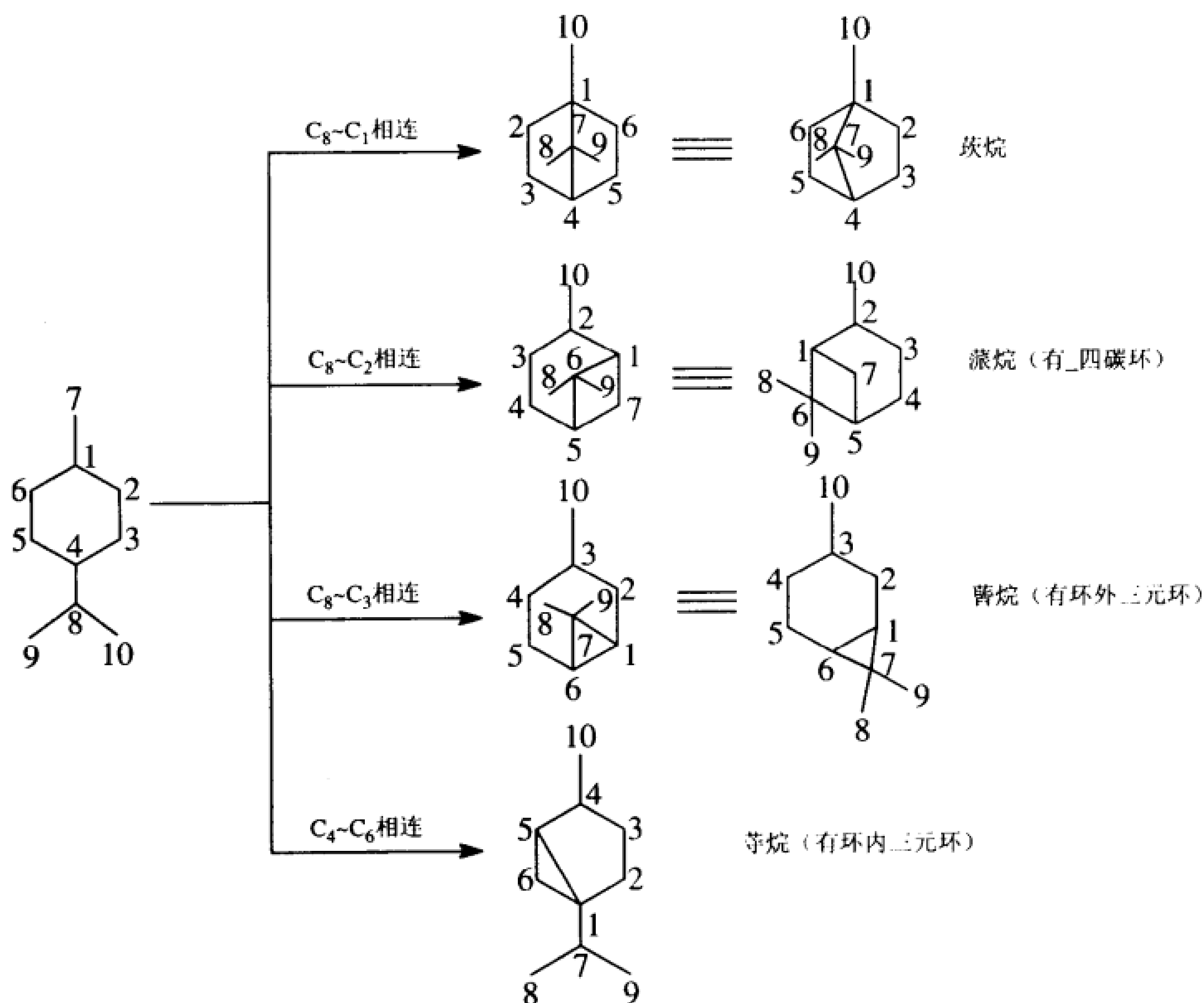
在它们分子中，异丙基都处于椅式构象的e键，但其它两个基团所处的构象不同。薄荷醇中的甲基和羟基也都处于e键，因此它们（无论是左旋还是右旋的）比其它非对映体稳定。薄荷醇的构象式如下：



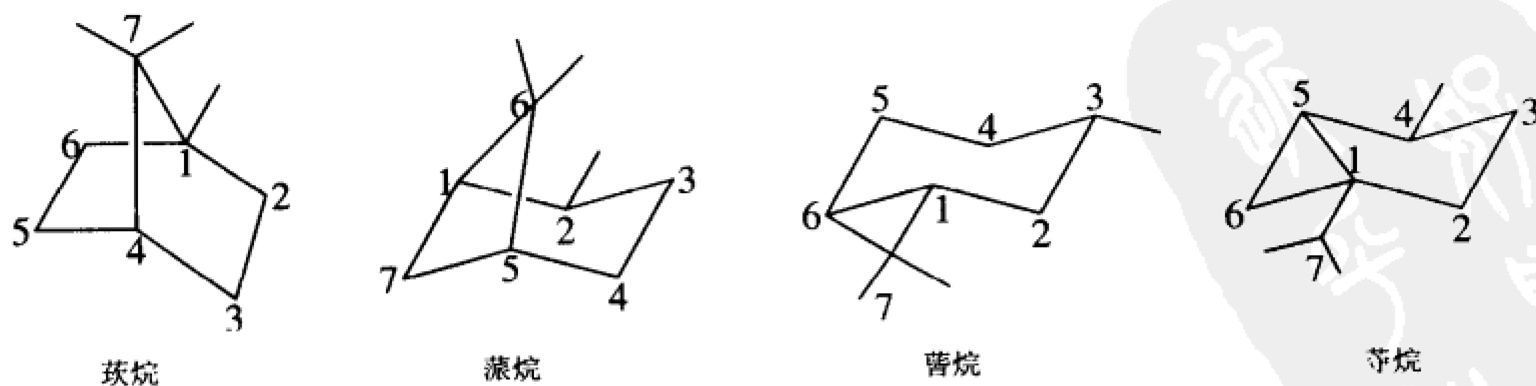

(+)薄荷醇　　(−)薄荷醇

(－) 薄荷醇又称薄荷脑，医疗上用作清凉剂和驱风剂。清凉油、人丹等药品中均含有此成分。

**3．双环单萜** 在萜烷结构中，$C_8$ 若分别与 $C_1$、$C_2$ 或 $C_3$ 相连时，则可形成桥环化合物，它们是莰烷、蒎烷或蒈烷；若 $C_4$ 与 $C_6$ 连成桥键则形成苧烷，它们的基本碳骨架及编号如下：

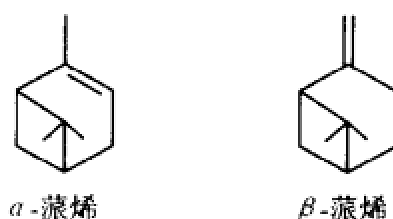



以上四类化合物中莰烷的优势构象式为船式，其它均为椅式：

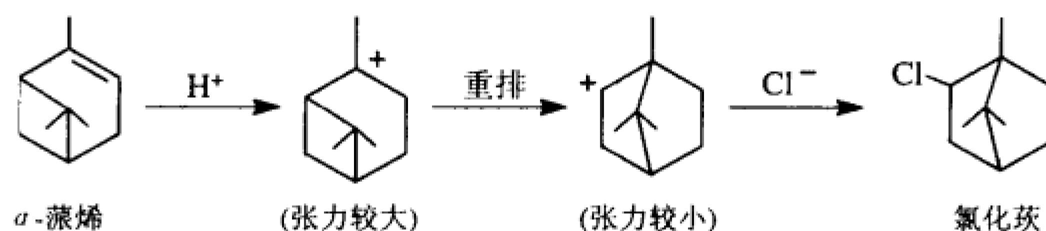



以上四种双环单萜烷在自然界并不存在，而是以它们的不饱和衍生物或含氧衍生物形式广泛分布于植物体内，尤以蒎烷和莰烷的衍生物与药物关系密切，如蒎烯和樟脑等。

（1）蒎烯：蒎烯（pinene）是含一个双键的蒎烷衍生物。根据双键位置不同，有 α-蒎烯和 β-蒎烯两种异构体。

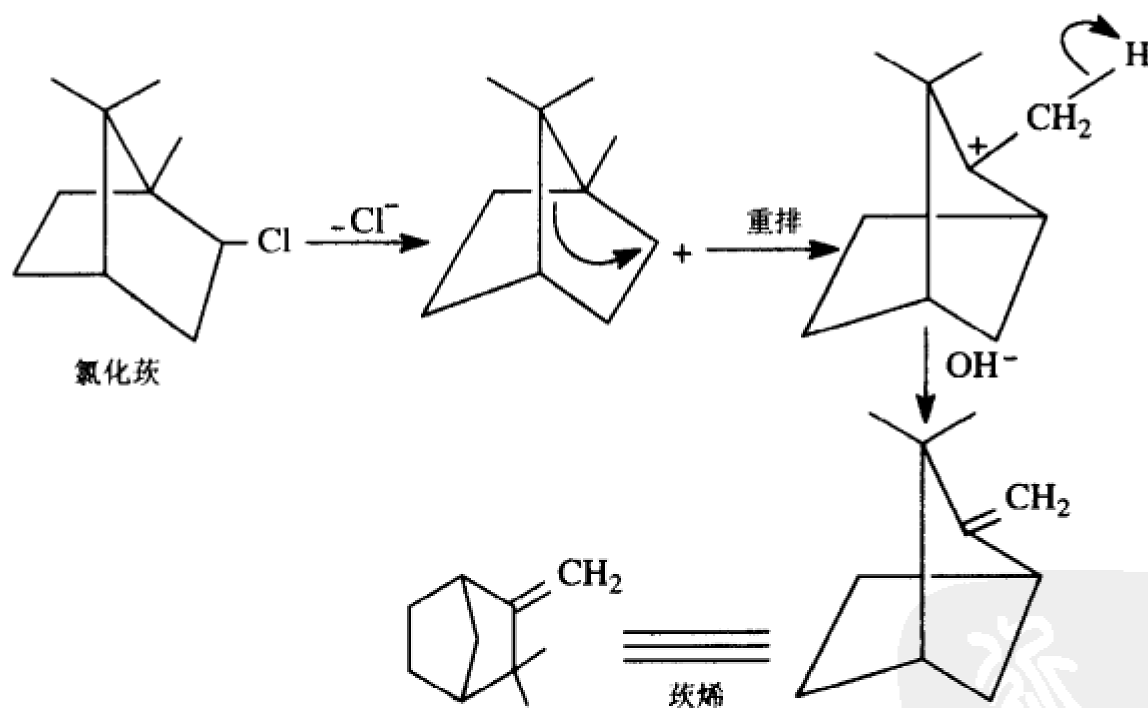



二者均存在于松节油中，但以 α-蒎烯为主。α-蒎烯具有双键，在 0℃以下即可与 HCl 发生亲电加成；但在较高温度下产物发生碳骨架的重排，由原来蒎的桥环结构，重排成莰的桥环结构，生成物称为氯化莰。



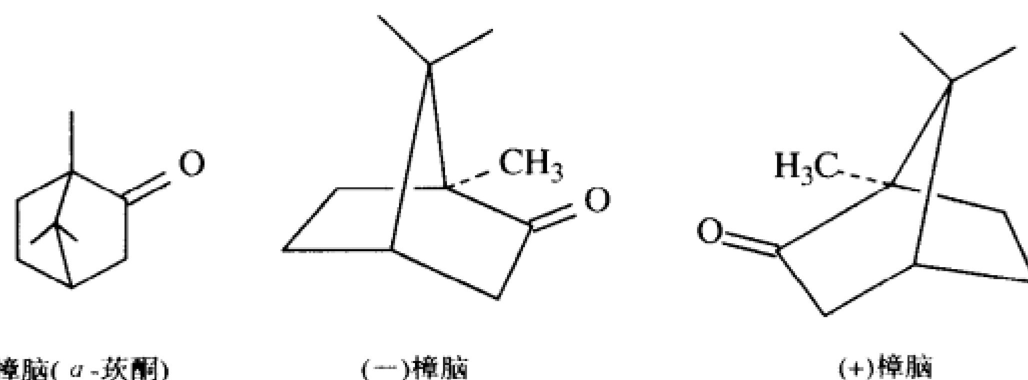

从上式可看出，虽然前者是 3° 碳正离子，但由于分子内四元环的张力较大，因而仍重排成 2° 碳正离子，使其具有张力较小的五元环。因此，减少环的张力是上述重排发生的主要原因。

生成的氯化莰经碱处理后，可消除氯化氢，发生另一次重排，形成莰烯（以构象式表示反应过程）：

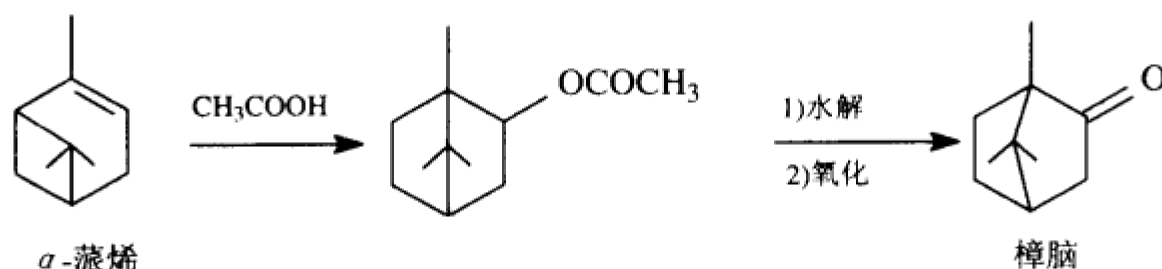



以上经碳正离子重排，使环系碳架发生改变的情况，称为瓦格涅尔—麦尔外英(Wangner-Meerwein)重排，是萜类化学中常见的重要反应。

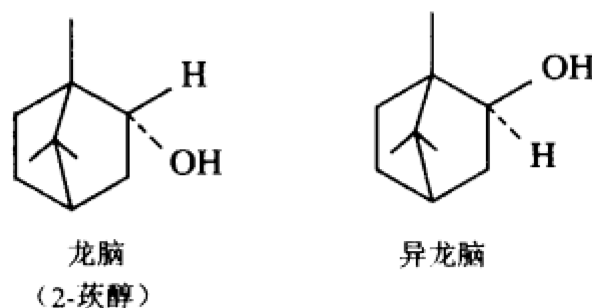
（2）樟脑：樟脑（camphor）是一种重要的药品和工业原料。它是由樟科植物樟树中得到，并经升华精制成的一种结晶形 α-莰酮。樟脑分子中有两个手性碳原子，理论上应有四个异构体，但实际只存在两个：（+）及(−)樟脑。此因桥环需要的船式构象限制了桥头两个手性碳所连基团的构型，使其 $C_1$ 所连的甲基与 $C_4$ 相连的氢只能位于顺式构型。




从樟树中获得的樟脑是右旋体。工业上用莰烯（从α-蒎烯制得）与醋酸加成，经过瓦格涅尔—麦尔外英重排生成醋酸酯，再经水解、氧化，制得的樟脑是外消旋体。



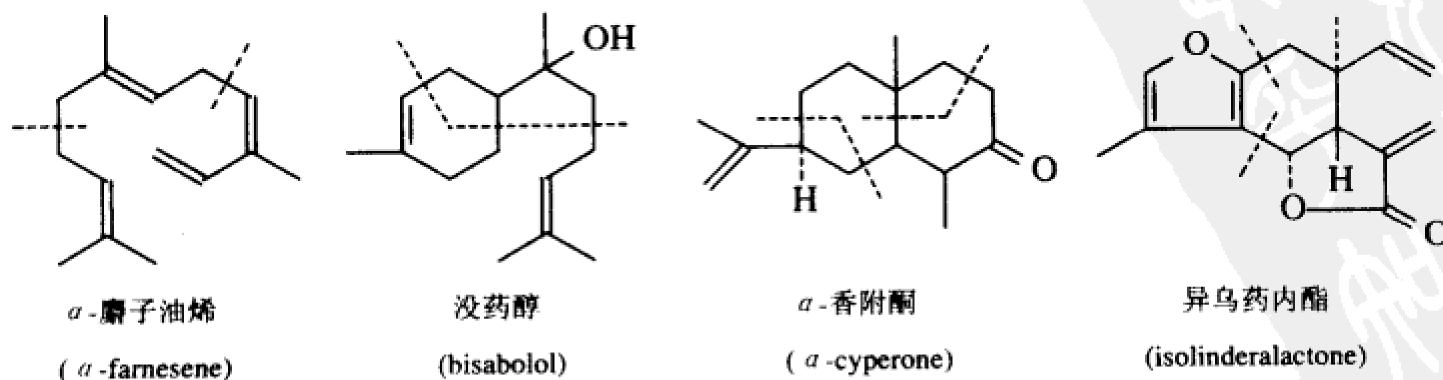

（3）龙脑与异龙脑：龙脑（borneol）又称为樟醇（camphol），俗称冰片，可视为樟脑的还原产物，也是合成樟脑的中间产物。其有两个对映体，右旋体主要得自龙脑香树挥发油；左旋体得自艾纳香的叶子。野菊花挥发油以龙脑和樟脑为主要成分。异龙脑（isoborneol）是龙脑的差向异构体。



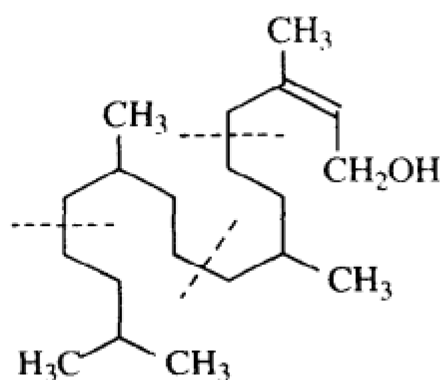

龙脑具有似胡椒又似薄荷的香气，能升华，但挥发性较樟脑小。龙脑具有发汗、兴奋、镇痉、驱虫等作用。中医用作发汗祛痰药，并用于霍乱的治疗。龙脑也是上等香料的组成成分。

**（二）倍半萜和二萜**

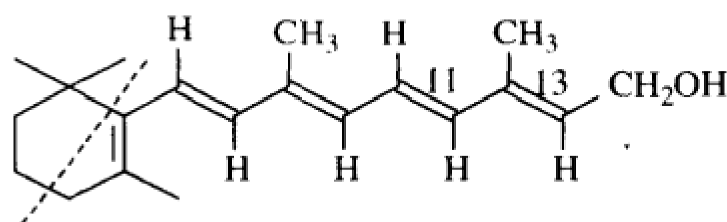
1．倍半萜　倍半萜类$(C_5H_8)_3$是含有三个异戊二烯单位的萜类化合物（包括其含氧及不饱和的衍生物），也具有链状、环状等结构，基本碳架在48种以上。倍半萜类植物成分多数是液体，主要存在挥发油中。它们的含氧衍生物包括醇、酮和内酯，也广泛存在挥发油中，有一些是苦味素。以下为代表性化合物。



2．二萜　由四个异戊二烯单位构成的萜类化合物称为二萜$(C_5H_8)_4$。属于直链和单环的植物成分较少，主要是二环和三环的二萜，尤其含氧衍生物的数目较多。由于二萜的分子量较大，多数不能随水蒸气挥发，因此是构成树脂类的主要成分，只有极少数存在于某些挥发油的高沸点部分。在植物体内迄今未发现真正的直链二萜烃类存在，但其部分饱和的醇则广泛分布于高等植物中，是组成叶绿素的一部分，因而称为植物醇（phytol）。其分子中只含一个双键，具有四个异戊二烯头尾相连的碳架。单环二萜类中可以维生素 A 作为代表，它是单环的萜醇，有五个双键，均为反式构型。维生素 A 的制剂贮存过久，会因构型转化而影响其活性，若转化为 13-(Z)维生素 A，使活性降低；若转化为 11-(Z)维生素 A，则失去活性。



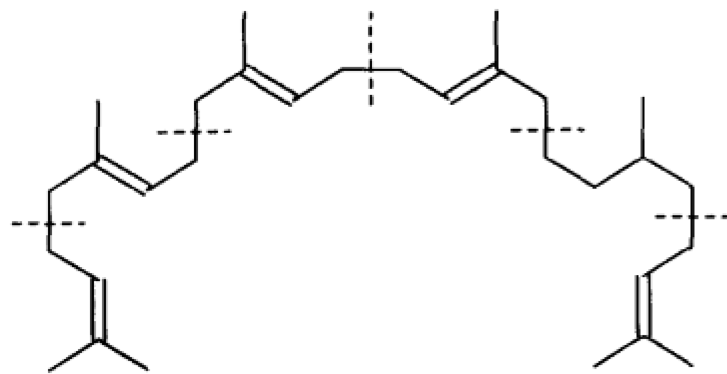
植物醇

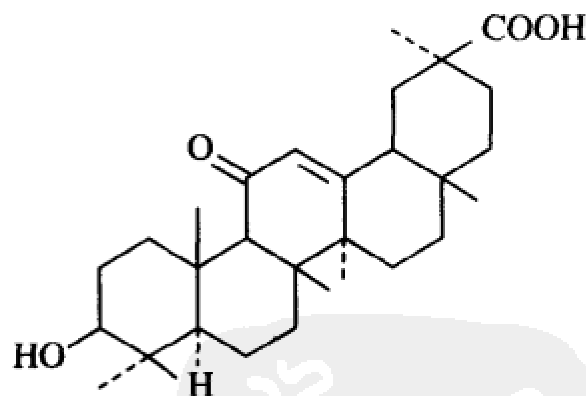


维生素A

**（三）三萜和四萜类**

1．三萜　三萜类$(C_5H_8)_6$可视为由六分子异戊二烯聚合而成的物质，在中草药中分布很广，或为游离状态或结合为酯类或苷类，多数是含氧衍生物，为树脂的主要组成部分之一。若为酯类则难溶于水，可溶于常见的有机溶剂；若为苷类则可能溶于水中。现举例：

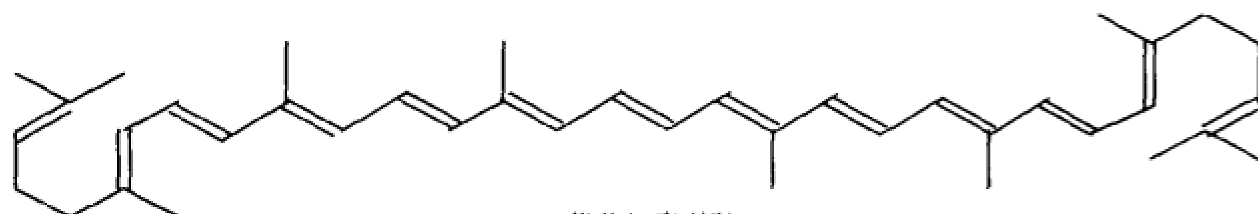

角鲨烯



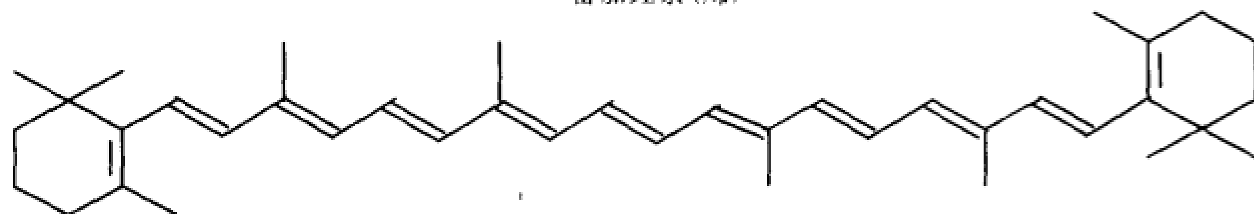
甘草次酸

角鲨烯（squalene）是存在于鲨鱼的鱼肝油、橄榄油、菜籽油、麦芽与酵母中，它是由一对三个异戊二烯单位头尾连接后的片断相互对称相连而成。甘草次酸(glycyrrhetinic acid)是五环的三萜，与糖成苷后生成甘草酸。

2．四萜$(C_5H_8)_8$　四萜类衍生物在中草药中分布很广，大多结构复杂，其中比较重要而又研究较详尽的是胡萝卜烃类（carolenoids）色素，如胡萝卜素（carotenes）及番茄红素（也称番茄烯 lycopene）。



番茄红素(烯)

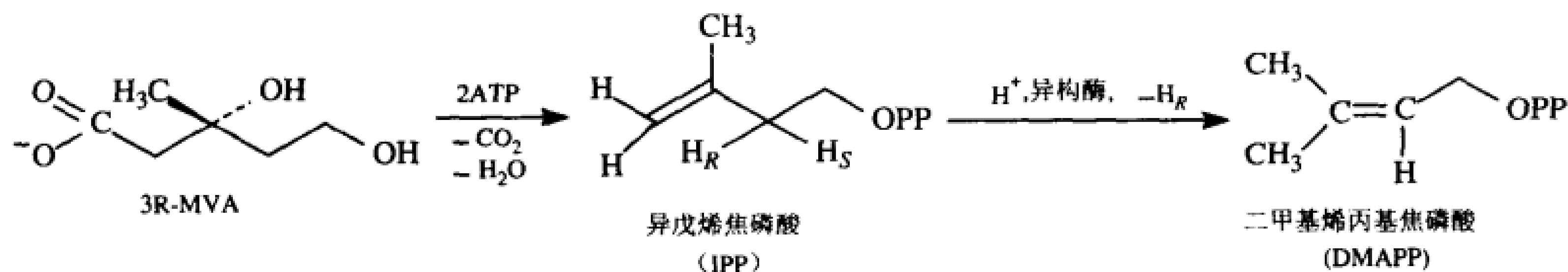


β-胡萝卜素

蕃茄红素使蕃茄和西瓜汁成红色，它还存在于柿子、桔皮等中，也可作食品色素用。β-胡萝卜素是胡萝卜所含的色素中的主要成分，是黄色素,可作食品色素用。因其在动物和人体内经酶催化可氧化成两分子维生素 A，故称作维生素 A 原（provitamin A）。

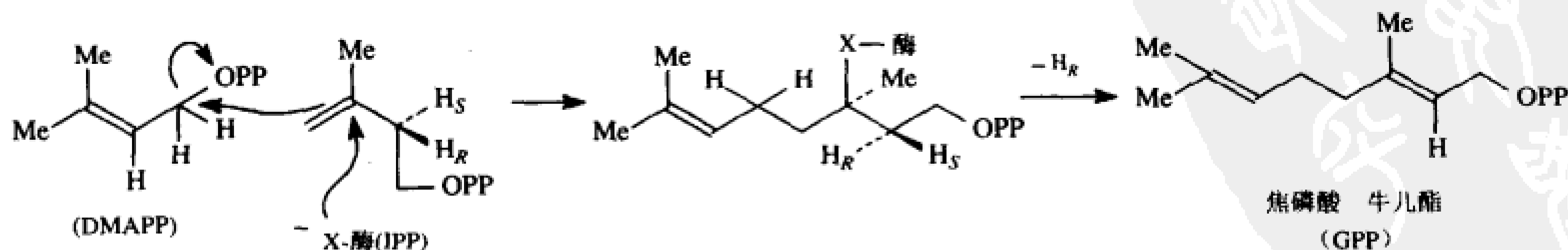
## 三、萜类的生物合成途径

虽然萜类的结构符合“异戊二烯规则”，但生物体内没有游离的异戊二烯存在，即萜类并不是由异戊二烯直接聚合而成。目前，已有很多实验证明，萜类成分的结构是由一些前体如 牛儿醇（geraniol）、麝子油醇（又称法尼醇，farnesol）和角鲨烯（squalene）等演变来的，而这些前体又是由 3*R*-甲戊二羟酸（R-mevalonic acid MVA）转化而来。是由它转化为 $C_5$ 单元，再进一步掺入萜类化合物的生物合成。

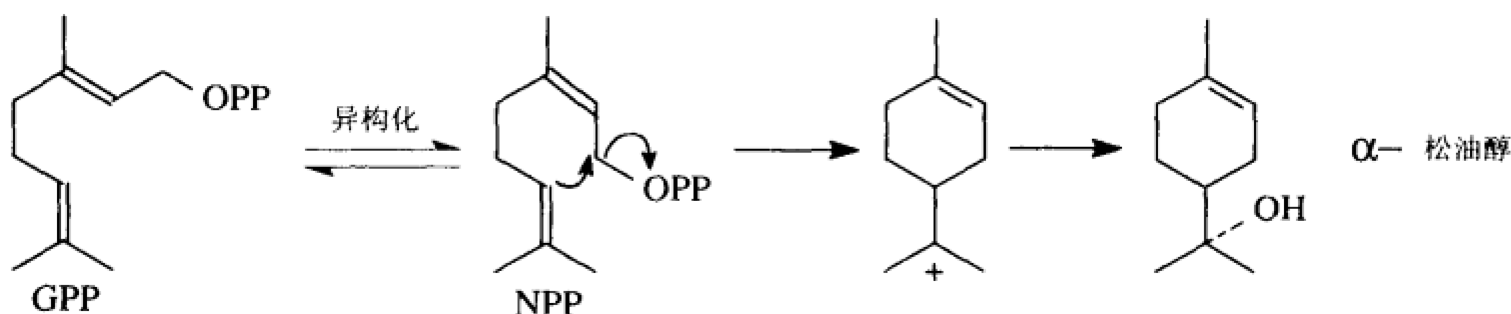



以上反应是由 3*R*-MVA 产生 IPP 和 DMAPP，后两者是异戊二烯的活性形式。由 3*R*-MVA 生成 IPP 过程中，可能 3-羟基先进行磷酸化（消耗一分子 ATP），磷酸化后的羟基较易离去（脱水），生成双键；第二个 ATP 使 5-羟基焦磷酸化。由 IPP 生成 DMAPP 的过程中，IPP 先从介质中获得一个 $H^+$，并从 $C_2$ 位除去 $H_R$，异构化为 DMAPP。

DMAPP 是一个很好的烷基化试剂，它的 $C_1$ 位能接受亲核进攻，同时失去良好的离去基——焦磷酸根；IPP 可作为亲核试剂与 DMAPP 通过连续的反式-1,2 加成和反式 1,2 消除（除 $H_R$ 及酶-$X^-$）的顺序，以“首-尾”形式相连接,形成焦磷酸 牛儿酯（GPP）。

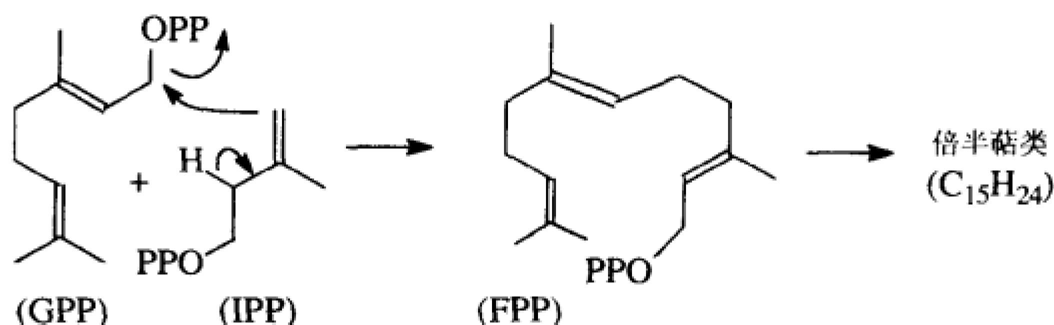



焦磷酸 牛儿酯（GPP）可水解成开链单萜，也可异构成顺式的焦磷酸橙花酯（NPP），再环合成环状单萜，成环时经过碳正离子中间体。

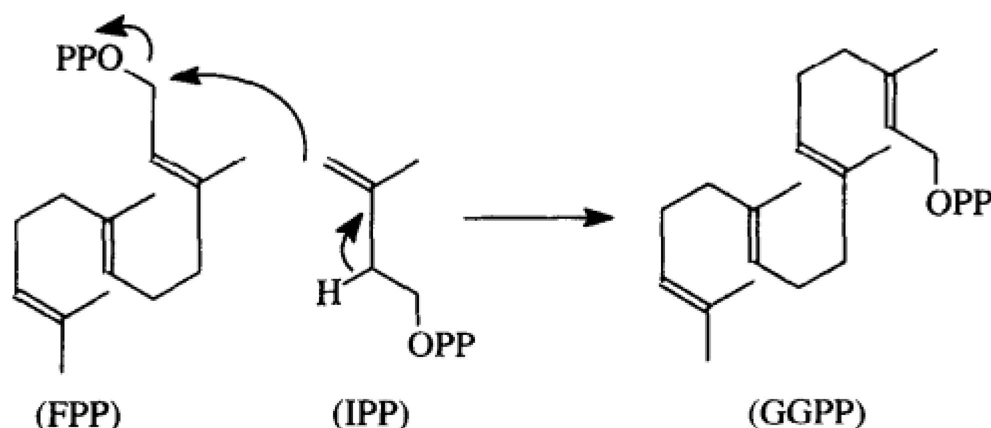



上述的碳正离子还能发生各种重排反应（瓦格涅尔-麦尔外英重排），生成多环的单萜。

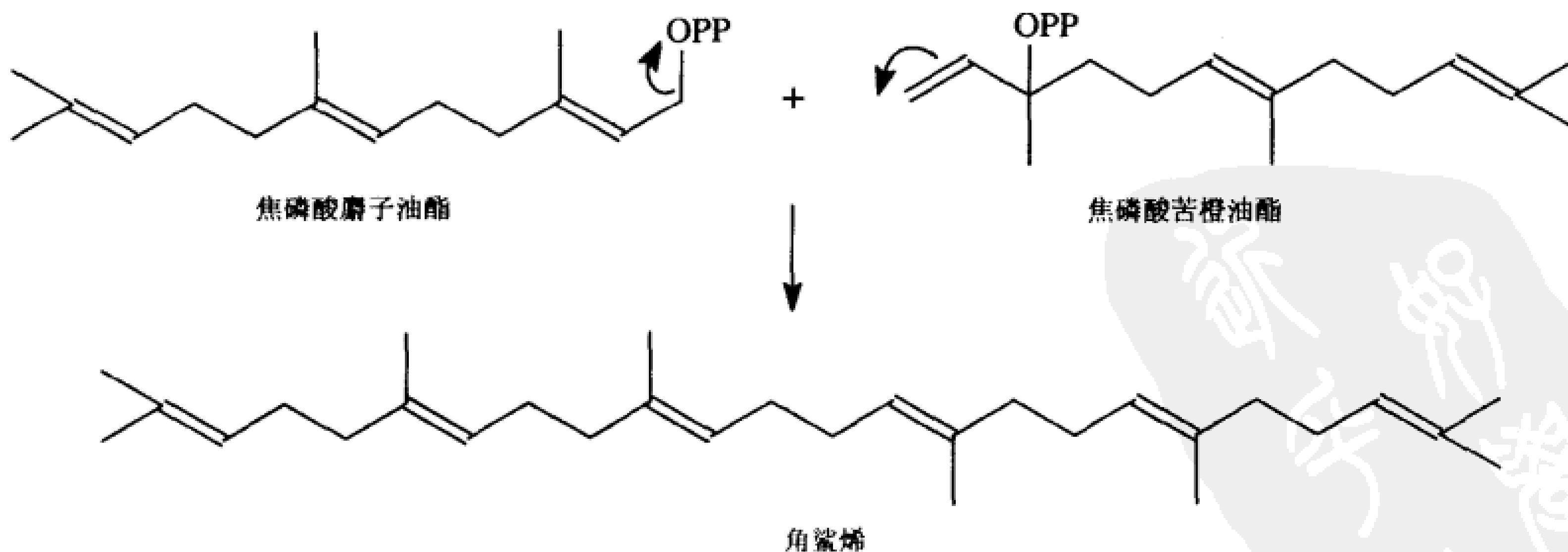
倍半萜的合成是以 GPP 与 IPP 反应，生成(E,E)-焦磷酸麝子油酯（FPP），然后水解或成环成 $C_{15}H_{24}$ 的倍半萜。



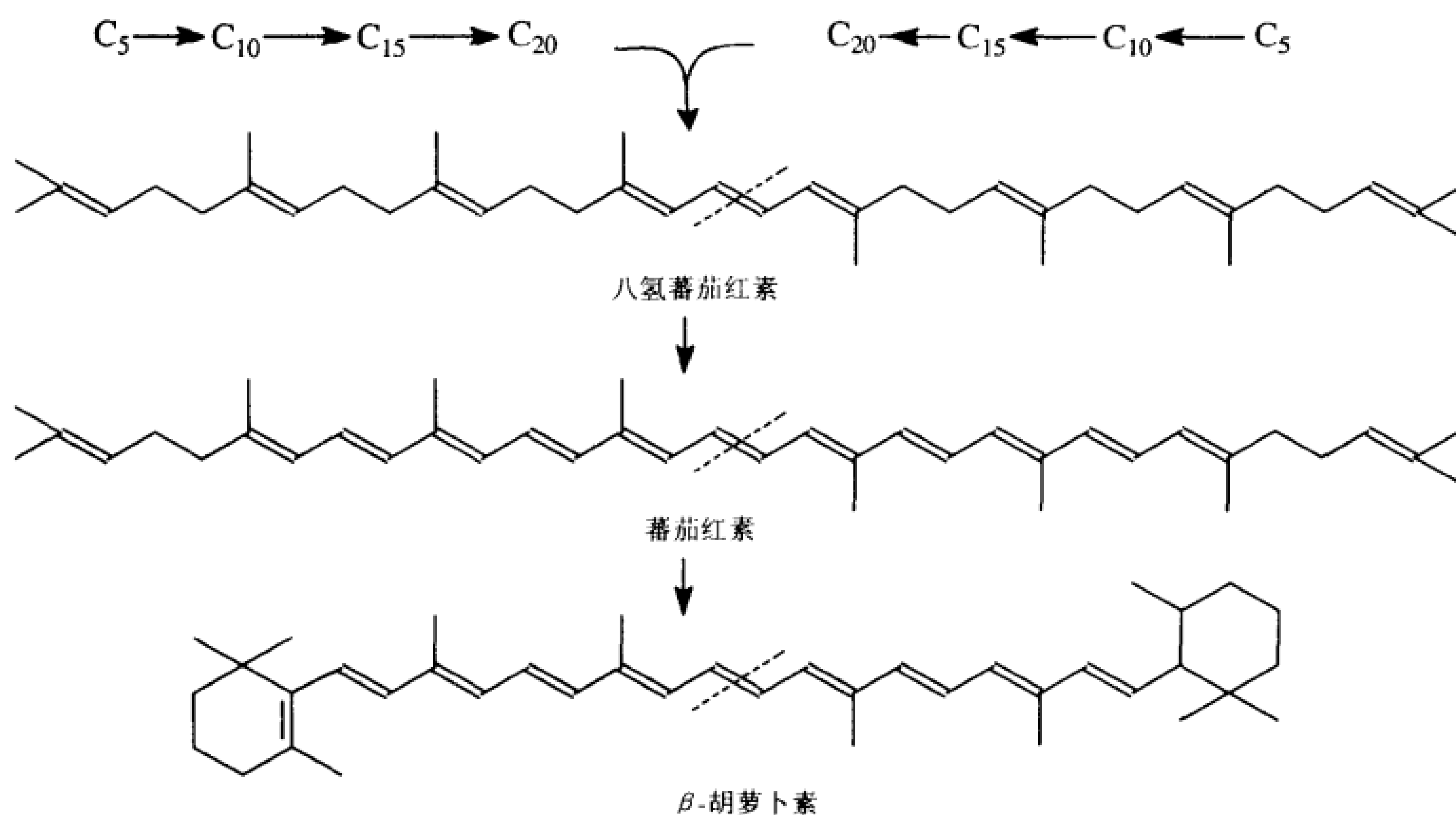

FPP 再与一分子 IPP 聚合即可得到 $C_{20}$ 的焦磷酸双牛儿酯（GGPP），由其可得二萜，再加一个 IPP，可得二倍半萜。




焦磷酸麝子油酯（FPP）也可异构化成焦磷酸苦橙油酯，后者再与 FPP 聚合，即可得角鲨烯（三萜）。



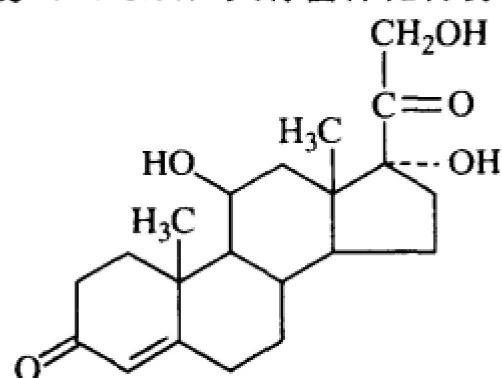

以上途径表明，由两个 $C_{15}$ 的倍半萜可结合成三萜。若由两个 $C_{20}$ 的二萜聚合，则可得四萜。如 $\beta$-胡萝卜素的合成，是由两个 $C_{20}$ 先生成八氢番茄红素，然后脱氢成番茄红素，最后环合成 $\beta$-胡萝卜素。



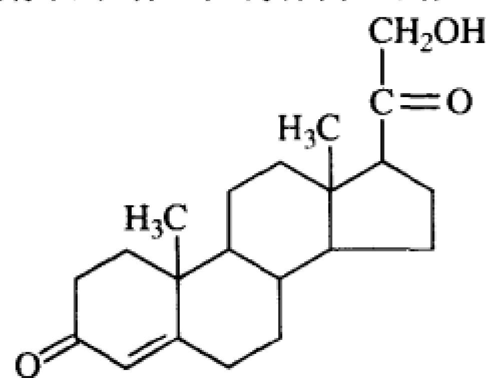

# 第三节 甾族化合物

## 一、基本骨架

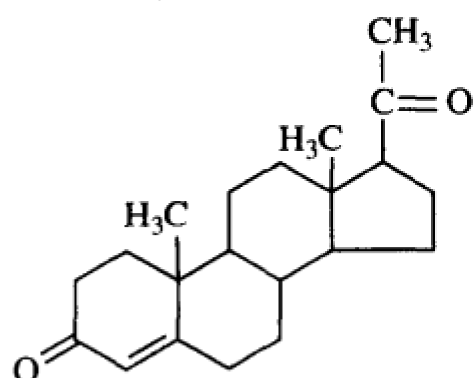
甾族化合物（steroids，又称甾体化合物）广泛存在于动、植物体内，例如：



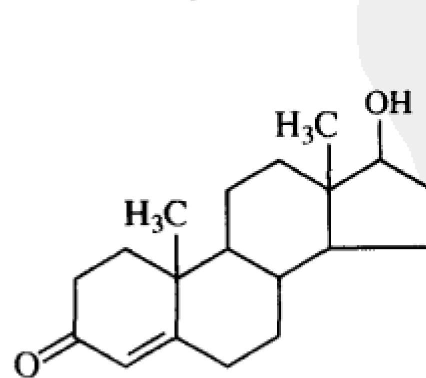

氢化可的松
(hydrocotisone)




去氧皮质酮
(deoxycorticosterone)

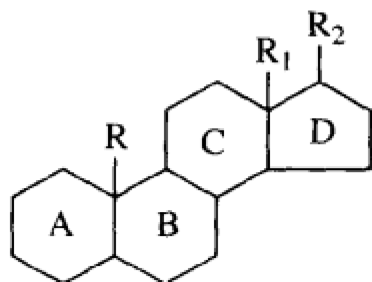



黄体酮
(progesterone)




睾丸素
(testosterone)

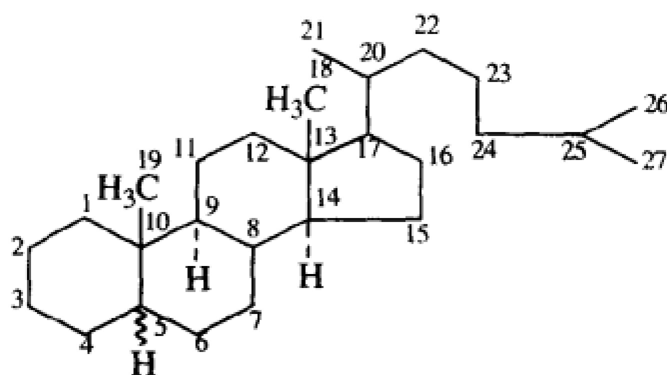
上述各例的基本结构为环戊烷骈多氢菲母核和三个侧链。"甾"字很形象地表示了这种基本碳架的特征，在含有四个稠合环"田"字上连有三个侧链"巛"。其基本骨架如下所示：




一般说来，其中两个侧链（R，$R_1$）是甲基（专称角甲基），另一个（$R_2$）为含不同碳原子数的碳链或含氧基团如羟基等。

## 二、基本骨架的编号

甾族化合物的基本骨架的编号次序如下所示：

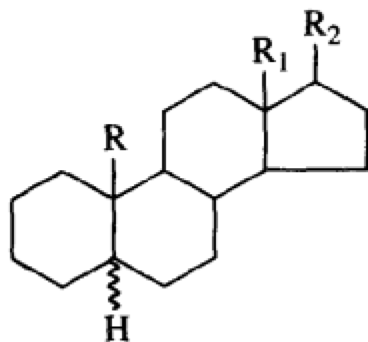



在上式中，用实线与环碳原子相连的原子或基团，β-构型；用虚线与环碳原子相连的原子或基团，表示位于环平面下方，称α-构型。波纹线则表示所连基团的构型待定，或包括α、β两种构型。

## 三、命　　名

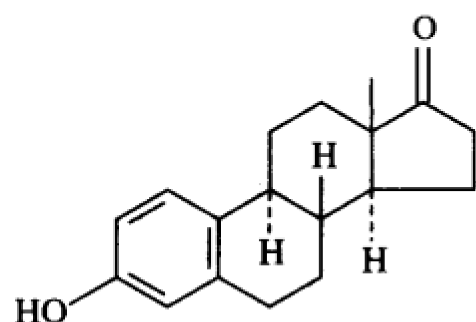
很多存在于自然界的甾族化合物都有其各自的习惯名称。若按系统命名法定名，则需先确定所选用的甾体母核，然后在其前后表明各取代基或功能基的名称、数量、位置与构型。

根据 $C_{10}$、$C_{13}$ 与 $C_{17}$ 处所连的侧链不同，甾体母核的名称如下：

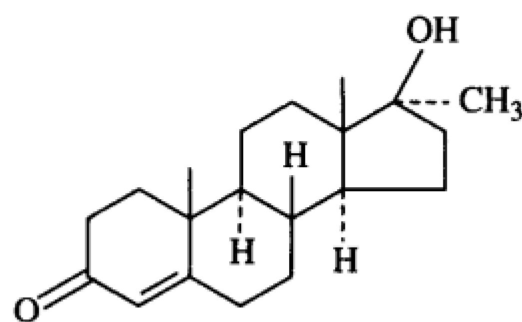


| R | $R_1$ | $R_2$ | 甾体母核名称 |
|---|---|---|---|
| —H | —H | —H | 甾烷(Gonane) |
| —H | $—CH_3$ | —H | 雌甾烷(Estrane) |
| $—CH_3$ | $—CH_3$ | —H | 雄甾烷(Androstane) |
| $—CH_3$ | $—CH_3$ | $—CH_2—CH_3$ | 孕甾烷(Prgnane) |
| $—CH_3$ | $—CH_3$ | $CH_3—\overset{\vert}{C}H—CH_2—CH_2—CH_3$ | 胆烷(cholane) |
| $—CH_3$ | $—CH_3$ | $CH_3—\overset{\vert}{C}H—CH_2—CH_2—CH_2—\underset{CH_3}{\underset{\vert}{C}H}—CH_3$ | 胆甾烷(cholestane) |

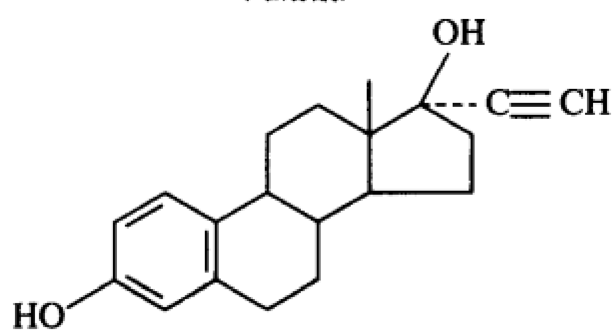
甾体化合物均可作为有关甾体母核的衍生物来命名。母核中含有碳碳双键时，将“烷”改成相应的“烯”、“二烯”、“三烯”等，并表示出其位置。官能团或取代基的名称及其所在位置与构型表示在母核名前，若用它们作为母体（如羰基、羧基），则表示在母核之后。例如：



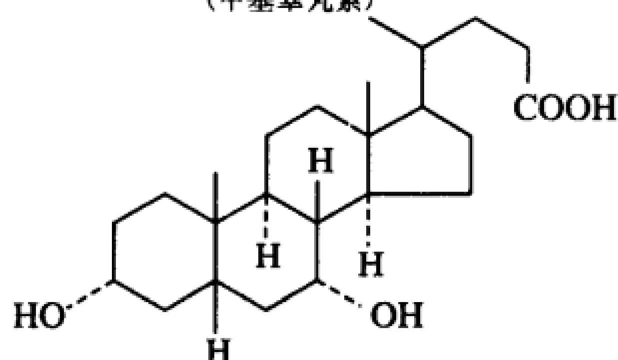
3β-羟基-1,3,5(10)-雌甾三烯-17-酮
(雌酚酮)



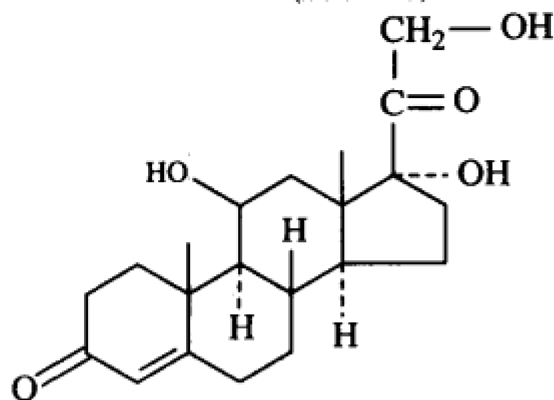
17α-甲基-17β-羟基-雄甾-4-烯-3-酮
(甲基睾丸素)



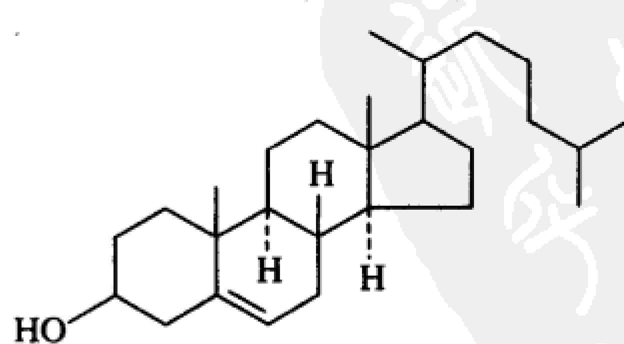
3,17β-二羟基-17α-乙炔基-1,3,5(10)-雌甾三烯
(炔雌二醇)



3α,7α-二羟基-5β-胆烷-24-酸
(鹅去氧胆酸)



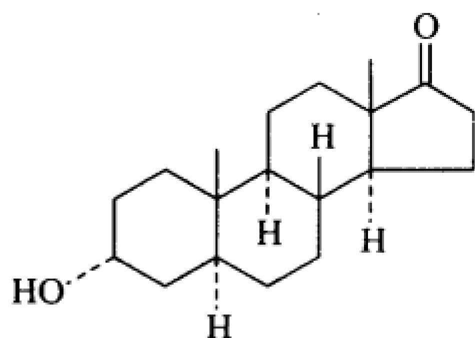
11β,17α,21-三羟基-孕甾-4-烯-3,20-二酮
(氢化可的松)



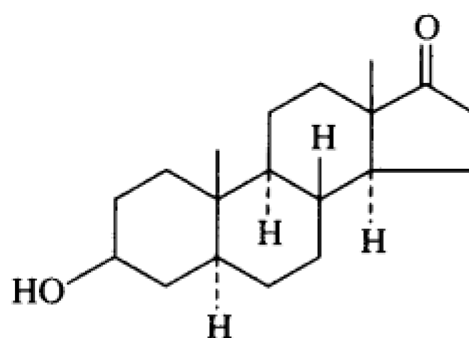
3β-羟基-胆甾-5α-烯
(胆甾醇)

A 环为芳香环时，由于是 5 与 10 之间成双键，故标成 1，3，5（10）。

命名差向异构体，可在习惯名称前加“表”字。例如：

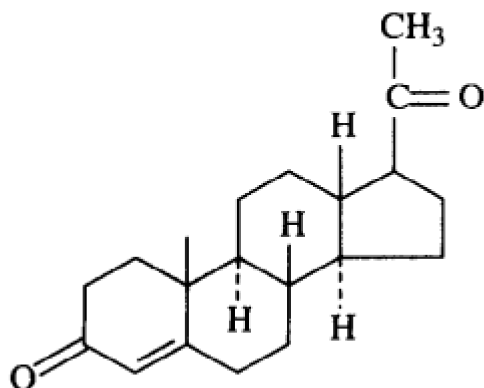



雄甾酮

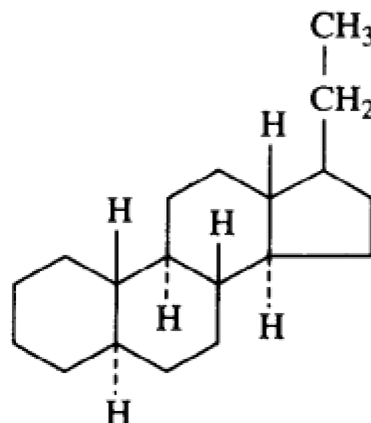



表雄（甾）酮

在角甲基去除时，可加词首 Nor-，译称“去甲基”(或称失碳)，并在其前表明所失去碳的位置。如果同时失去两个角甲基，可用 18,19-Dinor 表示，译称 18,19-双去甲基（或 18,19-双失碳），例如：



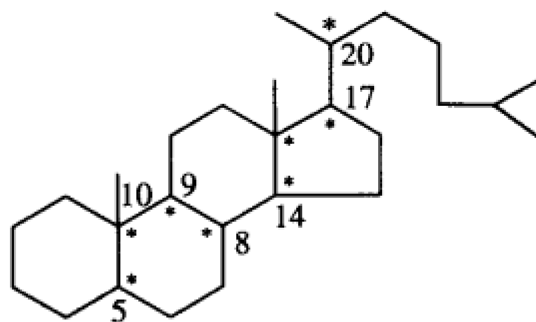

18-去甲基-孕甾-4-烯-3,20-二酮




18,19-双去甲基-5α -孕甾烷

## 四、甾族化合物的构型和构象

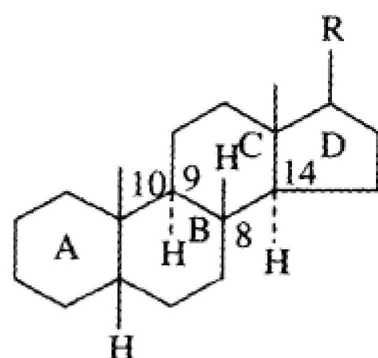
**1. 甾族化合物碳架的构型** 胆甾烷分子中有 8 个手性碳原子，理论上可有 256（$2^8$）种不同构型的光学异构体。但由于稠环的存在以及由其引起的空间位阻，使实际存在的异构体数目大为减少。

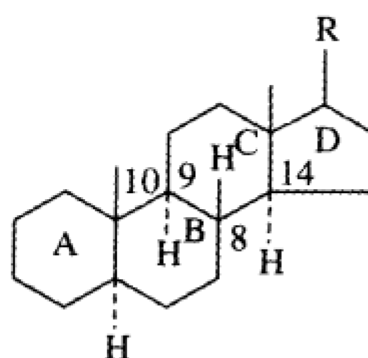



绝大多数天然或人工合成的甾族化合物，其基本母核的构型分别属于正系或别系：

正系（A/B 顺，B/C 反，C/D 反）也称 5β 甾体化合物（简称 5β 型），其构型可标记为顺式-异边-反式-异边-反式（*cis-anti-trans-anti -trans*）。顺式表示 A/B 环相骈联的关系，反式表示 B/C 和 C/D 环相骈联的关系，异边表示 $C_9$-H 与 $C_{10}$-$CH_3$ 及 $C_8$-H 与 $C_{14}$-H 的定向关系。

别系（A/B 反，B/C 反，C/D 反）也称 5α 甾体化合物（简称 5α型，其构型可标记为反式-异边-反式-异边-反式（*trans-anti-trans-anti-trans*）。

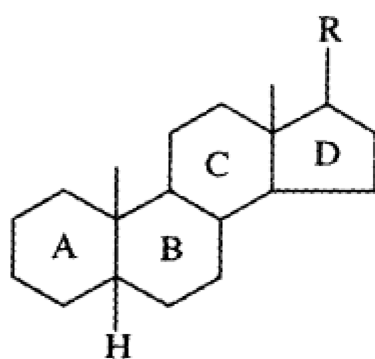


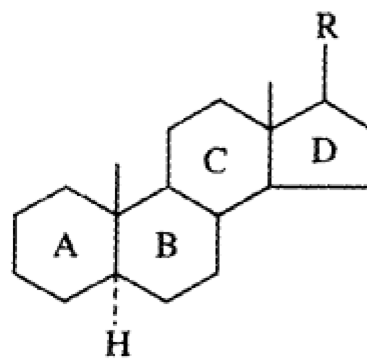

正系(5β型)
A/B 顺
B/C 反
C/D 反

别系(5α 型)
A/B 反
B/C 反
C/D 反

在通常情况下，表示 B/C 和 C/D 反式稠合特征的 8β-H，9α -H 与 14α -H 均被省略，用 5β-H 或 5α -H 表明分属正系或别系即可。



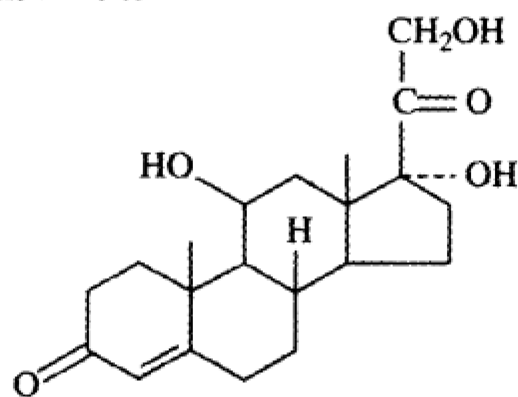

正系



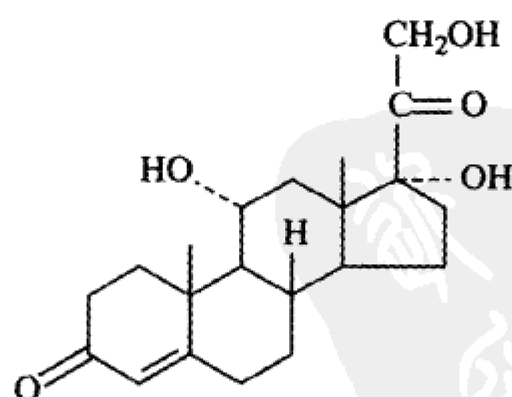

别系

在一些甾体化合物中，由于 $C_{4(5)}$、$C_{5(10)}$ 或 $C_{5(6)}$ 烯键的存在，区分 A/B 环稠合时构型的依据已不存在，四个碳环稠合的构型没有差异，也就无正系与别系的区别，例如胆甾醇、氢化可的松、雌酚酮等（它们的结构见命名部分）。

此外，环上的取代基由于空间的取向不同，能产生α 与 β两种差向异构体，两者的生理活性有较大差异，例如：




氢化可的松($C_{11}$ β羟基)
生理活性大

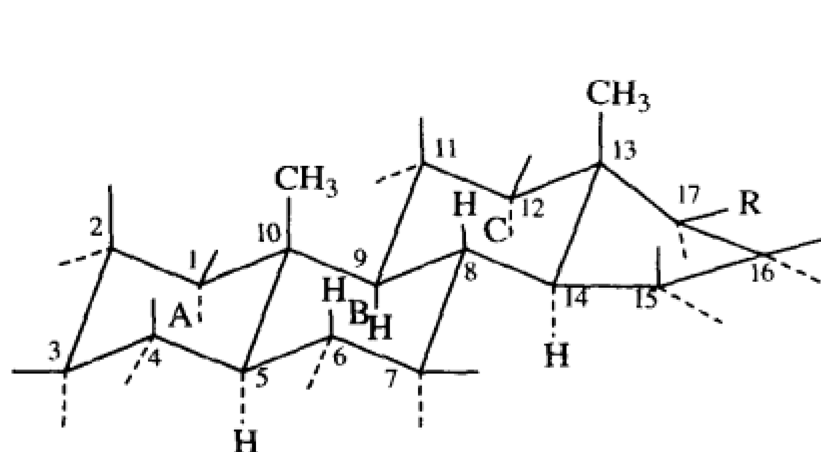



表氢化可的松($C_{11}$ α羟基)
生理活性小

**2. 甾体化合物的构象** 甾体碳架是由三个环己烷环相互按十氢萘的方式稠合成全氢菲碳架，再与环戊烷环骈合而成。所以，有关环己烷、十氢萘与环戊烷的构象情况也适用于甾体碳架。但因反式稠合环的存在，增大了甾体碳架的刚性，分子内的环己烷环不能转环，故其 e 键

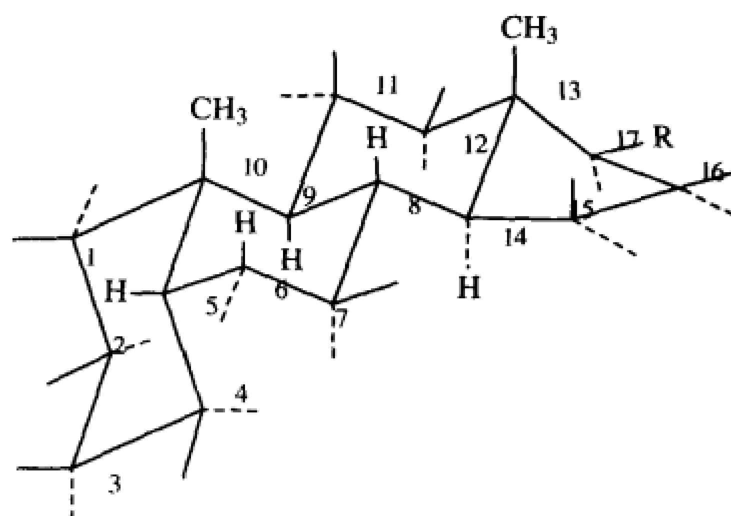
与 a 键也不能互换。

正系和别系化合物构象如下：




别系甾体碳架构象

AB 反(e,e 稠合)
BC 反(e,e 稠合)

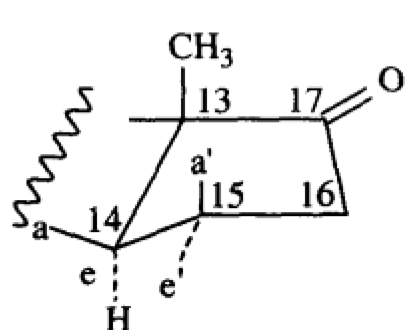


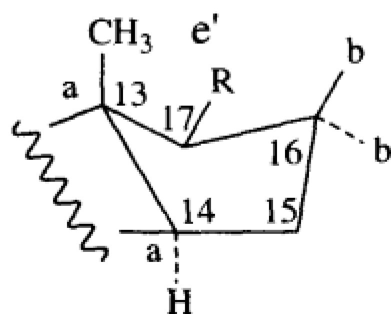

正系甾体碳架构象

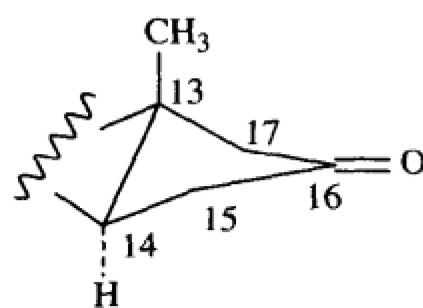
AB 顺(e,a 稠合)
BC 反(e,e 稠合)

在一般情况下，正系和别系甾体碳架中的环己烷均取椅式构象。

D 环为环戊烷，它具有半椅式或信封式构象。D 环取何种构象，与 D 环上的取代基及其位置有关。例如：17-羰基化合物中，D 环为信封式构象。$C_{17}$ 处为烃基取代时，也为信封式构象。16-羰基化合物为半椅式构象。



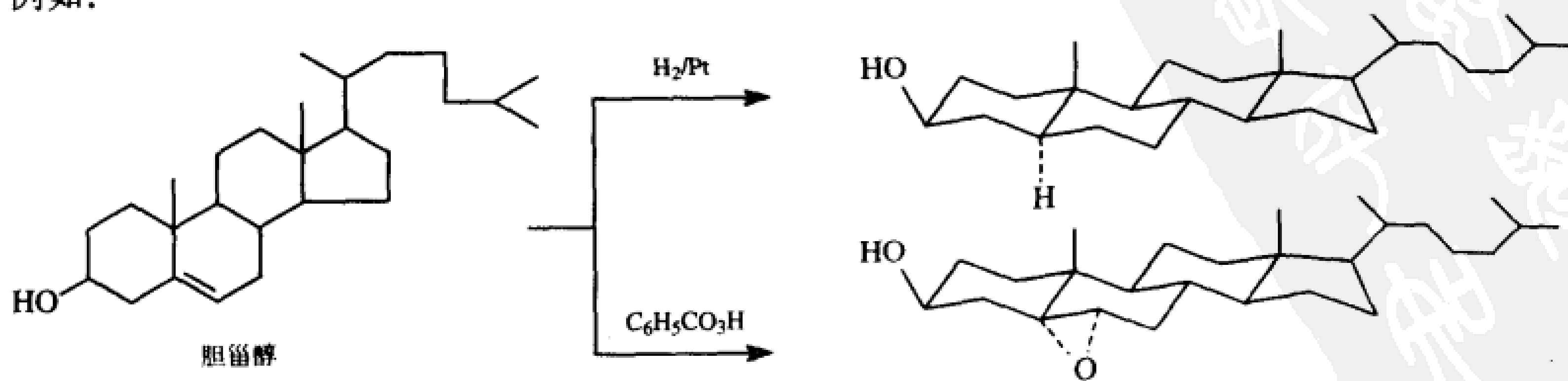




## 五、甾族化合物的构象分析举例

甾族化合物中一些基团受构象的影响，在性质上表现出较大的差异，现仅举几例。

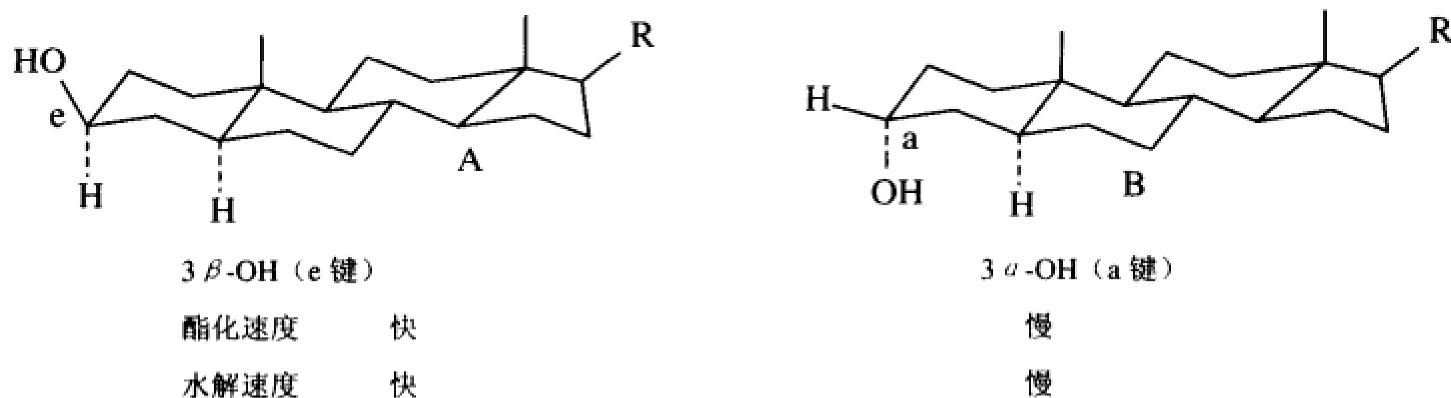
**1. 与双键有关的反应** 甾体母核上的角甲基、$C_{17}$ 处的侧链均为 $\beta$ 构型。所以，对烯键进行催化氢化、用过酸进行环氧化反应时，反应都发生在 $\alpha$ 面，所引入的基团均位于 $\alpha$ 构型处，例如：




胆甾醇

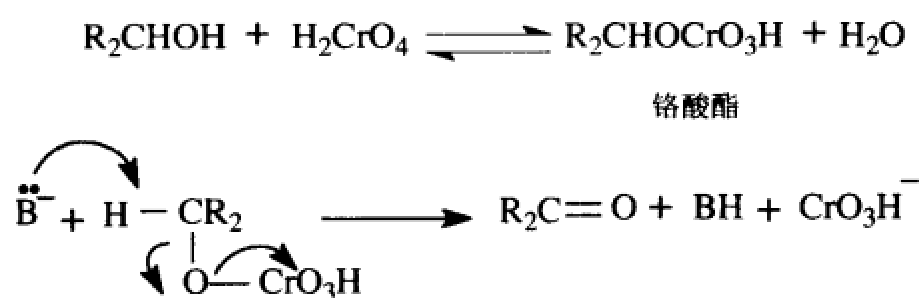
**2. 与羟基有关的反应**

（1）酯化和酯的水解反应：e 键-OH 比 a 键-OH 容易。



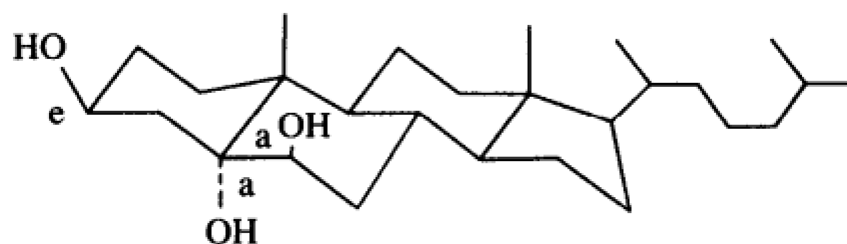

（2）氧化反应：e 键-OH 比 a 键-OH 难。

要说明这一问题，可从氧化机理给予解释。以铬酸氧化为例，机理如下：




以上二步中，铬酸酯失去α -H，生成羰基化合物是反应速率的决定步骤,即氧化反应主要发生在α -H 上。当 OH 处于 e 键时，其α－H 则处于 a 键，碱脱去α -H 时受的空间位阻较大，所以反应速度较慢。

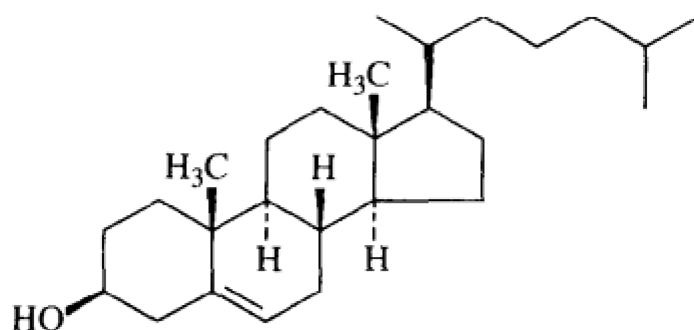
对甾族化合物构象进行分析，了解官能团发生反应的难易，在甾体化合物合成中，可以预测反应发生的主要部位。例如：3β、5α 、6β-三羟基胆甾烷，与氯代甲酸乙酯酰化时，只有 $C_3$-OH 处成酯，因为只有此处的羟基位于 e 键。




甾族化合物结构类型及数目繁多，广存于动植物体内。人体含有的甾体激素有由肾上腺皮质分泌出来的肾上腺皮质激素（例如氢化可的松、去氧皮质酮）；由性腺分泌的雌性激素（例如β-雌二醇、黄体酮），雄性激素（例如睾丸素）等。它们各有其生理活性，临床用以治疗某些疾病有明显疗效。因动物体内它们存在的量极少，故需人工合成。

## 六、胆固醇（胆甾醇）

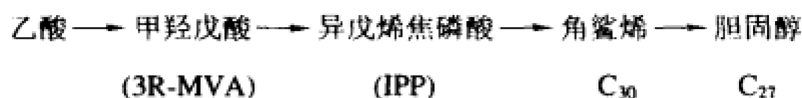
胆固醇（cholesterol）是一种动物甾醇，最初是在胆结石中发现，故而得其名。胆固醇的 $C_3$ 位有一个 β羟基，$C_5$ 与 $C_6$ 之间为双键，$C_{17}$ 连有一个 8 个碳原子的烷基侧链，是胆甾烷的衍生物，其结构式如下：




胆固醇

在动物和人体内，胆固醇大多以脂肪酸酯的形式存在；在植物体内常以糖苷形式存在。胆固醇是真核生物细胞膜的重要组分，生物膜的流动性与其有密切关系。胆固醇在细胞膜的脂质中的掺入可以防止磷脂的脂酰链的晶化，消除相变；同时，胆固醇又可在空间上堵住脂酰链的较大运动，使膜的流动性降低。因此，胆固醇可使膜的流动性适中。胆固醇还是生物合成胆甾酸和甾体激素等的前体，在体内有重要作用。但胆固醇摄入过多或代谢发生障碍，胆固醇会从血清中沉积在动脉血管壁上，导致冠心病和动脉粥样硬化症。不过，体内长期胆固醇偏低也会诱发疾病。

已有实验证明，胆固醇是由角鲨烯生物合成的，胆固醇与萜类有相同的生源，简单的途径概括如下：




乙酸是以乙酰辅酶 A 形式出现。

（张佩瑛）